NOTRE ENGAGEMENT ÉDITORIAL

La qualité du contenu scientifique et pédagogique de La Revue du Praticien-Médecine Générale*, dont l'éditeur est le groupe Global Média Santé, est garantie par le respect des valeurs éditoriales suivantes :*

COMITÉ DE RÉDACTION SCIENTIFIQUE : des experts, membres permanents ou conseillers du comité de rédaction scientifique, proposent des thèmes à traiter (compte tenu des actions prioritaires de santé publique, des recommandations de la HAS et des sociétés savantes et de l'actualisation nécessaire des connaissances médicales), désignent en fonction de leur compétence reconnue (selon leurs titres et travaux) les auteurs à solliciter et assurent la lecture critique de tous les articles reçus (articles de formation continue ou travaux originaux).
Les propos rapportés dans la rubrique Entretien n'engagent que leurs auteurs.

BIBLIOGRAPHIE : chaque article est accompagné de références bibliographiques appelées dans le texte selon les normes de Vancouver.

LIENS D'INTÉRÊTS : tous les articles sont signés et accompagnés des coordonnées complètes des auteurs. Ces derniers sont systématiquement invités à signaler toute relation contractuelle avec une entreprise du médicament ou spécialisée dans les dispositifs médicaux. La déclaration de liens d'intérêts figure obligatoirement en fin d'article [à défaut, une mention précise l'absence de déclaration].

ENGAGEMENT FMC : les articles de formation médicale continue ou les travaux originaux constituent l'essentiel du fonds éditorial de la revue.

PROMOTION DU MÉDICAMENT ET DU MATÉRIEL MÉDICAL : toute publicité rédactionnelle ou visuelle dans la revue est systématiquement identifiée comme telle par une mention explicite.

sommaire

N° 934 - Bimensuel - Janvier 2015















Ce numéro est assemblé avec un encart de librairie « Meilleures ventes ».

Photo de couverture : Shutterstock

Bernard Meunier

Directeur de recherche émérite au laboratoire de chimie de coordination du CNRS à Toulouse et vice-président de l'Académie des sciences, il est titulaire de la chaire d'innovation technologique Liliane Bettencourt au Collège de France (2014-15).

Pour un environnement favorable aux créateurs

L'innovation thérapeutique serait en panne…

Jusque dans les années 1970-80, l'arsenal pharmacologique se composait des vaccins et de médicaments produits chimiquement, soit par extraction, soit par synthèse, et constitués de petites molécules. Grâce aux progrès de la biologie et de la génétique moléculaires depuis les années 1990, on produit en grandes quantités des protéines, en particulier des anticorps monoclonaux humanisés. Ces médicaments, les biopharmaceutiques, ont permis de développer avec succès de nouvelles thérapies sélectives, en particulier contre les cancers, *via* une meilleure caractérisation des tumeurs, conduisant à une médecine personnalisée.
Mais dans certains domaines, ces approches n'ont pas été fructueuses. Par exemple, à la fin des années 1990, GSK a fait un travail considérable pour rechercher de nouveaux antibiotiques en utilisant la génomique, sans résultat notable, ce qui a découragé beaucoup d'équipes et de groupes industriels de poursuivre dans cette voie. En revanche, les biopharmaceutiques ont obtenu de grands succès en cancérologie et dans les maladies orphelines. En 2011, sur 35 agents thérapeutiques approuvés par la FDA, plus de la moitié était dédiée à ces pathologies. Nombre de ces médicaments s'adressent le plus souvent à des petits groupes de patients et deviennent de ce fait de plus en plus coûteux.
En matière de création de médicaments, le grand échec de ces dernières années concerne la maladie d'Alzheimer. En dehors de la mémantine, sur 480 essais cliniques menés ces 10 dernières années, il y a eu 100 % d'échecs. Pour les cancers, c'est 80 %, en grande partie parce qu'un nouvel agent doit se révéler supérieur à l'existant. Ça fait tout de même 20 % de succès, ce qui n'est pas si mal… Pour les maladies du vieillissement, qui sont très complexes, nous n'utilisons probablement pas la bonne approche.
Les biopharmaceutiques ne sont pas destinés à supplanter les petites molécules produites par les chimistes. Celles-ci représentent plus de 86 % des médicaments agréés par les autorités de santé américaines ces 25 dernières années. Rien ne permet de penser que cette proportion va beaucoup changer.

S'oriente-t-on vraiment vers une médecine personnalisée ?

Notre époque exalte l'individu plutôt que la collectivité. Imaginer des thérapies particulières à chacun, pourquoi pas ? Mais à quel coût ? Les budgets consacrés à la santé ne vont certainement pas augmenter… Il va falloir choisir entre des médecines très personnalisées pour un petit nombre ou des thérapies moins individualisées pour un plus grand effectif, option qui a ma préférence.

Le coût des nouveaux traitements est-il justifié ?

Parfois oui, parfois moins… Prenons le diméthylfumarate, qui est une véritable avancée thérapeutique (*per os*) dans la sclérose en plaques. Aux États-Unis, le traitement revient à environ 150 dollars par jour, soit plus de 50 000 dollars par an et par patient. Ce prix ne peut pas être légitimé par le coût de production, relativement faible. La molécule est utilisée depuis 1994 pour traiter le psoriasis. L'activité de recherche a surtout été clinique, en vue d'élargir l'indication originale. La société qui la commercialisait était allemande. Ses premiers essais cliniques ont montré une efficacité dans la SEP, mais ne disposant pas des moyens financiers pour poursuivre le développement, elle a mis en vente son médicament. C'est un laboratoire américain qui l'a acheté, pour un coût relativement bas : les circuits de financement y sont bien plus tournés vers l'innovation qu'en Europe, avec des gens capables de décider vite au vu de résultats concluants. En définitive, le prix final est-il excessif ? La réponse n'est pas évidente.
L'industrie pharmaceutique est à haut risque, l'échec y est omniprésent. Au contraire de domaines comme l'aviation, où tout est maîtrisé, il est impossible de modéliser avec certitude les effets des molécules. Actuellement, on ne sait pas comment améliorer la création de médicaments. En conséquence, les échecs sont financés par les succès, nettement moins nombreux, ce qui explique en partie le coût élevé de certaines thérapeutiques. Reste qu'il peut être exagéré…

Vous insistez beaucoup sur les créateurs

La création, c'est toujours l'affaire de petits groupes qui échangent des idées : à un moment donné, quelqu'un en a une nouvelle. Le boson de Higgs est d'abord une trouvaille de Higgs, mais sa validation a demandé de gros moyens ! Dans la recherche pharmaceutique, il en va de même. Les découvertes initiales se font souvent dans des petites équipes (partie préclinique). Les grosses structures sont indispensables pour la suite, le développement clinique, qui demande beaucoup de talents et plusieurs années (de la découverte à la mise sur le marché, l'ensemble requiert souvent 12 à 13 ans au total). Aujourd'hui, créer est difficile dans les grands laboratoires, hyperhiérarchisés,


SERGE CANNASSE

en restructurations permanentes et où les gens passent un temps considérable en réunions.

La création existe essentiellement dans les start-up, comme aux États-Unis, où elles sont puissantes, adossées à des fondations privées et des systèmes de financement solides, un marché boursier favorable et une fiscalité facilitatrice. Le point clé, c'est ce que le jargon pharmaceutique appelle la traversée du désert : la période initiale de développement d'un médicament potentiel, c'est-à-dire les phases précliniques (1 et 2a). Elle coûte 25 à 30 millions d'euros. Les *Big Pharma* achètent les molécules quand elles ont fait leur preuve à l'issue de cette période, après la validation de l'activité chez les premiers patients. Cela relativise leur argument du coût de recherche justifiant le prix élevé d'une molécule qui arrive au bout du processus : l'agrément des autorités de santé.

Nous n'avons pas cet environnement favorable en France. Pour commencer à y remédier, je propose la création d'une fondation privée à but non lucratif, destinée à financer les phases précliniques des start-up françaises. Elle assumerait les échecs, mais ce serait à elle que les grands laboratoires achèteraient les molécules gagnantes, ce qui permettrait de récupérer l'argent avancé pour les start-up concernées et de faire quelque profit pour aider les autres. La mise de fonds initiale peut être estimée entre 2 et 3 milliards d'euros. Actuellement, elle ne peut pas être faite par la puissance publique, étant donné les déficits budgétaires, mais par un système de défiscalisation important (70 à 80 %) des dons à la fondation. C'est le secret du système américain. Le problème est que le ministère des Finances français estime que la collecte de fonds publics ne peut relever que de la puissance publique et que le mécénat ne peut pas se substituer à elle pour décider comment ils sont distribués. Il va pourtant falloir trouver une solution, car nous avons largement décroché de la compétition internationale depuis 15 ans : sur les 27 médicaments ou agents de diagnostic agréés par la FDA en 2013, un seul est français.

Quelle est la place des pays émergents dans l'innovation ?

Je connais surtout la Chine, où j'enseigne. C'est un pays très structuré, avec une véritable volonté politique. Les dirigeants et les présidents d'université me disent tous : *« Notre but est de parvenir à réaliser 30 % du PIB mondial et un niveau équivalent d'innovation, un des moteurs de la croissance, quel qu'en soit le domaine (pharmacie, électronique, téléphonie, etc.). »* Si l'Europe n'y prend pas garde, la compétition internationale se réduira bientôt à un match Chine/États-Unis !

Vous êtes très sceptique sur les Big Data

Effectivement, je ne vois pas comment des ordinateurs pourraient remplacer la créativité. Certaines personnes dans l'industrie pharmaceutique s'imaginent que nous avons assez de molécules, dont il suffirait d'exploiter les possibilités grâce aux nouvelles méthodes d'analyse physique (spectrométrie de masse, cristallographie) et aux ressources informatiques exploitant les acquis de la chimie théorique (relations structure-activité).

Des chercheurs suisses ont montré qu'il est possible de créer plus de 26 millions de molécules contenant au plus 11 atomes de carbone, azote, oxygène ou fluor, en utilisant des méthodes de synthèse classiques. Actuellement, seules 63 850 ont été préparées, soit 0,24 % de l'ensemble. Je trouve qu'il s'agit d'un espace d'exploration extraordinaire pour les futurs chimistes et parmi eux les créateurs !

Pour finir, j'insiste sur l'importance de l'hygiène. Nous disposons actuellement d'une centaine d'antibiotiques, dont l'efficacité va inéluctablement diminuer du fait des résistances bactériennes. Dans ce domaine, la recherche est difficile et demande certainement de sortir des sentiers battus : encore une fois, place à la création !

Enfin, n'oublions pas que les règles d'hygiène pasteuriennes restent fondamentales. Au sujet de la tuberculose, je rappelle aux étudiants qu'on trouvait dans les transports en commun des panneaux indiquant « ne pas cracher ». Il y avait une bonne raison à cela. Je suis un peu désespéré de voir que le crachat est à la mode, chez les sportifs de haut niveau comme chez les jeunes. De moins en moins de gens mettent leur main devant la bouche quand ils toussent. ●

Propos recueillis par Serge Cannasse
journaliste et animateur du site carnetsdesante.fr

B. Meunier déclare avoir une participation financière dans le capital de l'entreprise Palumed (membre du CA à titre bénévole).

Insuffisance veineuse chronique

Retour sur l'article de **Jean-Philippe Galanaud, Isabelle Quéré***, publié dans *La Revue du Praticien* de mars 2010. * Service de médecine interne et maladies vasculaires, CHU de Montpellier, Montpellier Cedex.
jp-galanaud@chu-montpellier.fr i.quere@chu-montpellier.fr

▶ Fréquente : 12 millions de Français.
▶ Facteurs de risque : âge, antécédents familiaux ou personnels de varices/ulcères, obésité, grossesse, station debout prolongée, grande taille.

Étiologie

Varices

▶ Veines sous-cutanées d'un diamètre > 4 mm en position debout, dont le trajet devient tortueux, entraînant une circulation pathologique :
– systématisées ou diffuses sur le réseau superficiel ;
– essentielles multifactorielles (liées à : âge, grossesse, sédentarité, station debout prolongée, obésité…) ou secondaires à une maladie post-thrombotique, ou plus rarement constitutionnelles (agénésie ostiale ou valvulaire, hypoplasie).
▶ À distinguer des télangiectasies (confluence de veinules intradermiques dilatées < 1 mm, dues surtout à une imprégnation hormonale) et des veines réticulaires (sous-dermiques, bleutées, dilatées et sinueuses, d'un diamètre entre 1 et 3 mm) [fig. 1].
▶ Complications :
– évolution vers l'aggravation (ulcère) ;
– thrombose veineuse superficielle ou profonde (TVP) ;
– hémorragiques : rupture d'une ampoule variqueuse.

Syndrome post-thrombotique

▶ Chez 20 à 50 % des patients après une TVP (parfois délais de plusieurs années).

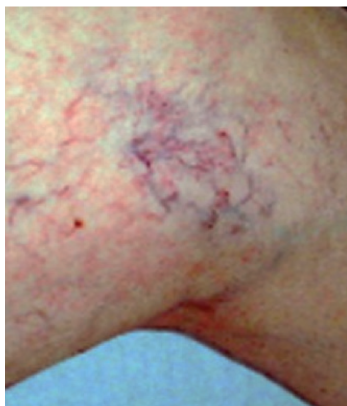


Fig. 1 – Télangiectasies et veines réticulaires.



Fig. 2 – Varice tronculaire et dermite ocre.

▶ Facteurs de risque : TVP proximale, récidive homolatérale, obésité, insuffisance veineuse préexistante, qualité de traitement anticoagulant (INR infrathérapeutiques).

Insuffisance veineuse fonctionnelle

▶ Retour veineux défaillant malgré des veines morphologiquement normales.
▶ Liée à : défaut de marche (station debout immobile prolongée), ankylose de la cheville (atteinte de la semelle plantaire de Lejars), amyotrophie des muscles du mollet, altération de la dynamique respiratoire.

Signes fonctionnels

▶ Fréquents mais peu spécifiques :
– jambes lourdes ou douloureuses, crampes, démangeaisons ;
– majorés au cours de la journée, après station debout/assise prolongée et par la chaleur (ou en été) ;
– améliorés par : exercice physique, contention/compression veineuse, surélévation des membres inférieurs, froid (ou hiver).
▶ Plus rares :
– impatiences nocturnes (besoin impérieux de mobiliser les jambes) ;
– brûlures et rougeur du pied nocturnes, soulagées par le froid, réveillant le patient ;
– claudication veineuse en cas d'atteinte obstructive ilio-fémorale ; la douleur cède lentement après la mise en décubitus avec surélévation du pied.

Signes cliniques

▶ Surviennent de façon graduelle, en fonction de la sévérité de la dysfonction veineuse.

Signes de stase

▶ Œdème du pied :
– lié au passage du liquide plasmatique vers l'interstitium par augmentation de la pression hydrostatique veineuse (≠ rétention hydrosodée), sans prise de poids ;
– blanc, mou, prenant le godet, initialement au niveau de la cheville et respectant l'avant-pied ;
– à prédominance vespérale, disparaît après un repos allongé ;

– devient infiltré : peau épaissie et cartonnée et atteinte de l'avant-pied avec orteils boudinés.

▶ *Corona phlebectatica :* varicosités bleues au niveau des malléoles et de l'arche plantaire.

Retentissement tissulaire

▶ Dermite ocre (fig. 2) :
– par extravasation des hématies dans le derme et oxydation de l'hème ;
– au début, piqueté ocre péri-malléolaire puis plaques brunâtres ;
– parfois associée à des éléments purpuriques lors des poussées évolutives.

▶ Eczéma : au tiers inférieur de la jambe, avec vésicules, suintement ou squames.

▶ Dermo-hypodermite de stase (lipodermato-sclérose) :
– sclérose engainante, rétractile et extensive des tissus donnant un aspect en mollet de coq ;
– enraidissement de la cheville progressif (cercle vicieux) ;
– tournant évolutif de la maladie (dynamique du retour veineux altérée définitivement).

▶ Atrophie blanche de Milian :
– plaque scléro-atrophique, porcelaine, lisse, surtout péri-malléolaire ;
– fait le lit des ulcères.

▶ Ulcère variqueux :
– stade évolutif ultime ;
– classiquement indolore en l'absence d'infection, non creusant, à fond humide et périmalléolaire.

Diagnostic

▶ Interrogatoire : âge, sexe, motif de consultation (plainte fonctionnelle, esthétique...), antécédents, tabac, obésité...

▶ **Examen clinique +++ :**
– en position debout, idéalement sur un escabeau de phlébologie avec appui unipodal alterné ;
– recherche des signes cliniques (ci-dessus) ;
– examen neurologique simple des membres inférieurs et palpation des pouls.

▶ Doppler continu et écho-doppler pulsé : précisent le mécanisme.

Prise en charge générale

▶ Favoriser le retour veineux, soulager les symptômes, prévenir les troubles trophiques.

▶ **Règles hygiénodiététiques +++ :**
– lutter contre sédentarité et piétinement, éviter la position assise jambes pendantes, réduire toute surcharge pondérale, marcher régulièrement en déroulant le pas, éviter l'exposition à la chaleur, le chauffage par le sol, surélever les pieds la nuit.

▶ **Compression veineuse +++ :**
– efficace et indispensable ;
– réduit la dilatation des veines augmentant le débit sanguin ;
– diminue le volume du membre (effet anti-œdémateux) ;
– améliore l'efficacité de la pompe musculaire lors de la marche ;
– effet positif sur microcirculation cutanée et drainage lymphatique ;
– contre-indiquée en cas d'artériopathie évoluée des membres inférieurs, pontage vasculaire infra-poplité, peau fragile ;
– bandes et bas de compression : 4 classes, selon la pression exercée à la cheville (encadré), prescrits sous forme de chaussettes, bas mi-cuisse, collants.

Traitements spécifiques

▶ **Varices** (après écho-doppler exhaustif) :
– sclérose : injection d'un produit sclérosant pour traiter des varices non systématisées ou en complément d'un éveinage ;
– écho-sclérose à la mousse (également pour les varices systématisées) ;
– phlébectomie ambulatoire au crochet ;
– chirurgie classique (éveinage par *stripping*) ;
– laser endoveineux.

▶ **Syndrome post-thrombotique :**
– en prévention : anticoagulants + port prolongé de bas de contention (au moins 2 ans) ;
– en traitement : poursuite de la contention (passer à la classe supérieure en cas d'inefficacité).

▶ **Insuffisance veineuse fonctionnelle :** kinésithérapie (lutter contre l'ankylose de la cheville, remuscler le mollet) + aide diététique en cas de dénutrition ou obésité.

▶ **Veinotoniques :**
– peuvent être proposés aux patients ayant une symptomatologie douloureuse, lourdeur de jambe, œdème. Idéalement prescrits en complément de la compression veineuse ;
– utiles en été, désormais en vente libre. ●

Indications de la compression

→ **Faible :** classe 1 (10 à 15 mmHg)
. Prévention des TVP
. Insuffisance veineuse chronique fonctionnelle

→ **Moyenne :** classe II (15,1 à 20 mmHg)
. Varices, TVP

→ **Forte :** classe III (20,1 à 36 mmHg)
. TVP
. Syndrome post-thrombotique

→ **Très forte :** classe IV (> 36 mmHg)
. Insuffisance lymphatique

Liens d'intérêts des auteurs : Daiichi Sankyo et Bayer.

Maladie de Lyme

Découverte dans les années 1970, cette infection transmise par les tiques suscite encore de nombreuses interrogations.

Par **François Bricaire,** service des maladies infectieuses et tropicales, hôpital Pitié-Salpêtrière, AP-HP, 75013 Paris.

L'incidence en France a été estimée entre 2009 et 2011 à 43/100 000 habitants. Les régions les plus concernées sont l'est et le centre de la France ; la moins touchée est la Provence-Alpes-Côte d'Azur (fig. 1). Cependant, l'ensemble du territoire français est concerné, à l'exception des régions montagneuses (> 1 500 mètres). Toutes les zones boisées et humides sont à risque.
La période de contamination se superpose à celle de l'activité des tiques (printemps ou début de l'automne).
Son diagnostic est difficile, d'abord parce que le tableau clinique se modifie au cours du temps, avec des signes volontiers non spécifiques et parfois à expression subjective ; ensuite, parce qu'il repose sur des tests sérologiques d'interprétation délicate.

MANIFESTATIONS CLINIQUES

La maladie évolue classiquement en 3 phases.[1]
La phase primaire débute 3 à 30 jours après la morsure de la tique du genre *Ixodes* inoculant la *Borrelia* responsable (*B. Burgdorferi*).[3]
Un érythème migrant (EM) [fig. 2 et 3], apparaît au point d'inoculation (membres, tronc, cuir chevelu...).[1] La lésion est érythémateuse, maculeuse ou papuleuse centrée par le point de piqûre, ronde ou ovalaire, plus accentuée en périphérie. Fièvre modérée, adénopathie satellite, arthralgies, céphalées peuvent l'accompagner.
La phase secondaire (quelques semaines ou mois après la phase primaire), révélatrice si l'EM est passé inaperçu, associe de façon variable : lésions cutanées identiques à l'EM, signes articulaires (oligo-arthrites asymétriques) des grosses articulations (genoux),[2] manifestations neuro-méningées, méningo-radiculites (plus souvent sensitives que motrices),[3] atteinte des paires crâniennes (notamment faciales) ou myocardique avec trouble de conduction, insuffisance cardiaque.
La phase tertiaire n'apparaît que quelques mois à années plus tard, se manifestant par une acrodermatite chronique atrophiante (érythème évoluant vers l'atrophie cutanée), des arthralgies, des signes neurologiques divers et médullaires, une atteinte méningée, un tableau de pseudo-sclérose en plaques.

DIAGNOSTIC : DIFFICILE

La culture de *Borrelia* est très délicate. La recherche par PCR est possible,[4] mais elle est longue et coûteuse, et donc modestement utile en pratique quotidienne. Elle a un intérêt pour confirmer un diagnostic clinique en cas de sérologie négative.
Le diagnostic biologique repose sur la recherche des anticorps spécifiques dirigés contre *B. burgdorferi* (IgG et IgM). Deux techniques sérologiques existent. Le test Elisa, dont la sensibilité est élevée, est indispensable pour le dépistage (valeur prédictive négative élevée). La technique de confirmation, par Western-Blot ou immuno-empreinte, moins sensible mais beaucoup plus spécifique, est préconisée en cas de résultats positifs ou douteux. L'interprétation de ces examens est toutefois difficile et source d'incertitude pour le clinicien.

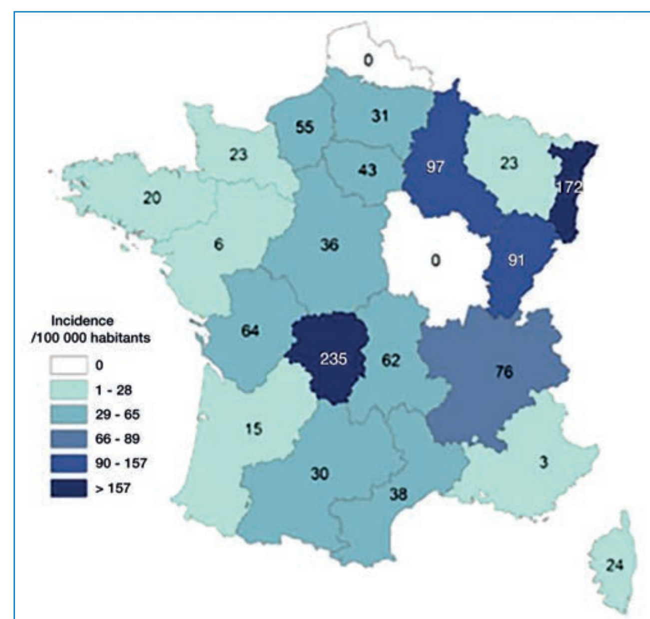


Fig. 1 – Estimation de l'incidence annuelle moyenne de la borréliose de Lyme par région, France, 2009-2011 (réseau Sentinelles).



Fig. 2 – Érythème migrant.



Fig. 3 – Lésion maculo-papuleuse en cocarde évoluant de manière centrifuge.

Plusieurs aspects compliquent le diagnostic sérologique :

- *réactifs à composition très variable :* à la différence des États-Unis, de nombreuses espèces sont présentes en Europe, ce qui rend complexe la préparation des réactifs. Certains sont espèce-spécifiques, d'autres communs entre espèces ou avec d'autres spirochètes. On utilise des antigènes recombinants ou un mélange d'antigènes issus de plusieurs types de *Borrelia*. D'où le risque de réaction croisée et donc de faux positifs (si tréponème [agent causal de la syphilis], facteurs rhumatoïdes ou antinucléaires, CMV, EBV, herpès) ;
- *performance des réactifs, en termes de sensibilité et de spécificité,* variable pour une population donnée, selon la zone géographique et la prévalence de l'infection ;
- *évolution dynamique des anticorps :* certains peuvent apparaître de façon retardée, d'autres persistent très longtemps, modifiés éventuellement par l'antibiothérapie, contribuant ainsi à la difficulté d'établir des seuils, et d'interpréter de façon rigoureuse les résultats ;
- *des immunocomplexes séquestrant les anticorps anti-***Borrelia burgdorferi** peuvent rendre la sérologie négative.

Le diagnostic de ML repose donc sur une analyse clinico-biologique rigoureuse. On recherche la notion de morsure de tique et d'EM, en tenant compte de l'origine géographique et des activités du malade. On intègre seulement secondairement les données sérologiques.

Plusieurs cas de figure :

– cohérence clinico-biologique permettant un diagnostic valide, et ce quelle que soit la phase de la maladie ;

– manifestations cliniques compatibles et sérologie qui peut être considérée comme positive, justifiant un traitement antibiotique ;

– doute clinique et biologique : prescrire une antibiothérapie en expliquant au patient que le succès attendu n'est pas certain.

SYNDROMES LYME-LIKE OU POST-LYME

Des malades consultent pour des manifestations essentiellement subjectives (asthénie, myalgie…), avec une sérologie négative ou des valeurs en dessous du seuil de positivité. Certains sont persuadés d'avoir une ML.

Les syndromes « Lyme-like » sont d'autant plus difficiles à écarter ou à expliquer qu'ils sont parfois améliorés par l'antibiothérapie, dont l'efficacité n'est pas facilement appréciable car les symptômes sont subjectifs et l'effet placebo peut être important. Cela contribue à entretenir le doute dans l'esprit des patients et des médecins. Ces malades se sentent souvent non écoutés, rejetés et espèrent, à travers ce qu'ils ont lu ou entendu sur la ML, trouver une oreille attentive auprès d'un clinicien (infectiologue, interniste ou généraliste). Même devant une plainte médicale réelle chez un patient persuadé d'avoir une ML, attention à ne pas abandonner la recherche d'autres diagnostics.

La problématique actuelle est donc qu'à côté des maladies de Lyme diagnostiquées avec certitude, se discutent des formes dites de « Lyme chronique » ; ainsi, le risque de porter des diagnostics par excès peut être grand, surtout lorsque les sérologies sont négatives. Pourquoi la maladie, dans ce cas, ne donnerait pas de trace sérologique ? Pourquoi justifierait-elle des traitements antibiotiques prolongés, au-delà de ce qui est habituellement proposé ?

TRAITEMENT : EN FONCTION DU STADE

De nombreux antibiotiques sont actifs *in vitro* sur les différentes *Borrelia*, notamment *B. burgdorferi*. L'objectif est l'éradication de la bactérie quelle que soit sa localisation au niveau tissulaire.[5]

Les ß-lactamines ou les cyclines sont préconisées en première intention. Des recrudescences provisoires des symptômes sont possibles, type réaction de Jarisch-Herxheimer (bénigne, elle ne justifie pas l'arrêt de l'antibiothérapie).

À la phase d'érythème migrant :[6]

– amoxicilline 3 g/j chez l'adulte et 50 mg/kg/j chez l'enfant en 3 prises durant 3 semaines ;

– ou doxycycline 200 mg/j pendant la même durée (4 mg/kg/j chez l'enfant).

À ce stade, toute sérologie de confirmation est inutile car pouvant être encore négative (détection des IgM 4 à 6 semaines après la contamination, suivie d'une séroconversion IgG 2 à 3 semaines après).

En cas d'allergie à l'ampicilline, un macrolide peut être proposé : azithromycine 500 mg à 1 g/j pendant 10 jours.

Lors des phases ultérieures, l'efficacité des traitements est moindre. On peut utiliser l'amoxicilline à la même dose pour une durée minimum de 3 semaines-1 mois, jusqu'à 6 semaines,[7] soit éventuellement une cycline, soit une céphalosporine orale (céfuroxime axétil 30 mg/kg/j en 2 prises).

Mais dès ce stade, notamment en cas de manifestations neurologiques, la ceftriaxone (Rocéphine) est souvent préférée, à la dose de 2 g/j pendant 3 semaines au minimum (IV ou IM).

À des stades plus tardifs de la maladie, lorsque la responsabilité du terrain et de la réaction immune pourrait l'emporter

À RETENIR

Le diagnostic de maladie de Lyme est évoqué en cas d'exposition possible aux piqûres de tiques et de manifestations cliniques évocatrices.
La sérologie est indispensable pour poser le diagnostic, mais l'interprétation des résultats est parfois complexe.
Des syndromes « Lyme-like » sont décrits, mais la responsabilité du germe est incertaine.

sur celle du germe, l'antibiothérapie reste prônée, en sachant que les effets bénéfiques sont plus aléatoires et retardés.
On préconise la ceftriaxone selon les modalités mentionnées précédemment. La doxycycline *per os* à la dose de 200 mg/j a également été proposée dans des formes à manifestations articulaires, soit en cas d'arthrite aiguë (1 mois de traitement), soit d'arthrite récidivante ou chronique (durant 1 à 3 mois, voire davantage).

QUESTIONS EN SUSPENS…

Doit-on faire un suivi sérologique ?
A priori non, sachant qu'en l'absence de recommandation il n'est pas utile de procéder à une nouvelle cure antibiotique par la suite (si la sérologie est positive).
Toutefois, une surveillance sérologique de la protéine VIsE, dont la diminution témoignerait d'un succès thérapeutique, a été proposée.
L'antibiothérapie au long cours au stade tertiaire est-elle justifiée ?
Rien ne permet de l'affirmer. Certains suggèrent tout de même de la prolonger sur plusieurs mois, arguant que cela soulage les symptômes et fait régresser les manifestations subjectives, même si elles peuvent réapparaître à l'arrêt du traitement anti-infectieux. L'amélioration n'est souvent que tardive et volontiers temporaire. Se posent d'ailleurs en ces circonstances des problèmes de tolérance,[8] il faut alors tenir compte de la balance bénéfices/risques.
Cette attitude repose plus sur des convictions subjectives que sur des éléments scientifiques validés. De plus, les antibiotiques ont parfois une efficacité incomplète : des bactéries pourraient survivre sous une forme différente dans des sites difficiles à atteindre, entraînant une infection latente.
En effet, des *Borrelia* ont été détectées par PCR au niveau des membranes synoviales au décours d'une antibiothérapie bien conduite.
Faut-il ajouter un macrolide au schéma recommandé ?
Rien ne le justifie. Toutefois, il faut prendre en compte l'existence d'autres agents infectieux potentiellement transmis par les tiques, en association ou non à *Borrelia : Coxiella, Anaplasme, Babesia, Ehrlichia…*
Il serait intéressant de mettre en place des études pour mieux élucider ces phénomènes de co-infection ainsi que des essais en double aveugle comparant antibiothérapie et placebo. ●

RÉFÉRENCES

1. Hengge UR, Tannapfel A, Tyring SK, Erbel R, Arendt G, Ruzicka T. Lyme borreliosis. Lancet Infect Dis 2003;3:489-500.
2. Weinstein A, Britchkov M. Lyme arthritis and post-lyme disease syndrome. Curr Opin rheumatol 2002;14:383-7.
3. Thouvenot E, Hadjout K, Grosleron JM, Blard JM, Pagès M. Neuropathie sensitive ataxiante et maladie de Lyme. Rev Neurol (Paris) 2004;160:833-5.
4. Melchers W, Meis J, Rosa P, et al. Amplification of Borrelia burgdorferi DNA in skin biopsies form patients with Lyme disease. J Clin Microbiol 1991;29:2401-6.
5. SPILF. Conférence de consensus. Borréliose de Lyme. Démarches diagnostiques, thérapeutiques et préventions. Med Mal Infect 2007;37 (Suppl 3):S153-74.
6. Monsel G, Canestri A, Caumes E. Antibiothérapie de la phase primaire de la borréliose de Lyme. Med Mal Infect 2007;37:463-72.
7. Steere AC, Coburn J, Glickstein L. The emergence of Lyme disease. J Clin Invest 2004;113:1093-101.
8. Feder HM Jr, Johnson BJ, O'Connell S, et al. A critical appraisal of "chronic Lyme disease". N Engl J Med 2007;357:1422-30.

Prévention

Le risque de développer une maladie de Lyme après morsure de tique amène à proposer des mesures préventives, notamment dans les régions où la fréquence de cette infection est élevée :
- porter des pantalons longs et des chaussettes, ainsi que des chaussures fermées ;
- appliquer des répulsifs sur les parties découvertes ;
- au retour d'une promenade en milieu rural et particulièrement en forêt, en zone broussailleuse ou humide, penser à inspecter minutieusement la totalité du corps à la recherche de tiques éventuelles (aisselles, plis du genou, organes génitaux, cuir chevelu…) ;
- retirer les tiques le plus tôt possible car le risque de transmission de *Borrelia* augmente avec la durée d'attachement.

Comment extraire la tique ?

- n'appliquez surtout pas d'éther ou d'autre produit chimique. Les insectes pourraient alors régurgiter et libérer la bactérie *Borellia*, responsable de la maladie de Lyme ;
- retirez la tique en utilisant un tire-tique (vendu en pharmacie) ou à défaut, une fine pince à épiler. Agrippez délicatement l'insecte au plus près de la peau et tirez-le doucement mais fermement. Il est important de ne pas casser l'appareil buccal (le rostre) ;
- désinfectez soigneusement la peau ;
- une petite plaque rouge peut apparaître immédiatement ou dans les 24 premières heures après la morsure. Il s'agit d'une réaction normale à la salive de la tique ;
- surveillez bien la zone mordue pendant 30 jours. Si vous constatez une plaque rouge inflammatoire dans les 3 à 30 jours, vous devez voir un médecin : c'est un symptôme de la maladie de Lyme. Un traitement antibiotique est alors nécessaire.

L'auteur déclare participer ou avoir participé à des interventions ponctuelles pour Pfizer, Sigma Tau, Merck.

Par **Christine Mateus, Marina Thomas***

Toxicité cutanée des anti-EGFR

Encore mal appréhendée, elle entraîne arrêts de traitement et réductions inappropriées des doses.

Les inhibiteurs du récepteur de l'*Epidermal Growth Factor* (EGFR) sont largement utilisés en oncologie (cancers ORL, digestifs, pulmonaires, thyroïdiens). Les effets indésirables cutanés sont multiples et variables au cours du temps.[1] Ils surviennent à la fois avec les anticorps monoclonaux (se fixant sur le domaine extramembranaire du récepteur ou sur le ligand EGF) et les inhibiteurs tyrosine kinase (ciblant la partie intracellulaire de l'EGFR). Ils sont tous réversibles à l'arrêt du traitement.

Folliculite

C'est l'effet secondaire majeur, pouvant atteindre jusqu'à 100 % des patients. Cette éruption d'éléments papulo-pustuleux monomorphes folliculaires, étiquetée à tort « acnéiforme », survient dès les premières semaines, plus rapidement en cas d'administration IV. Les lésions, localisées à la face, le cuir chevelu et le tronc, peuvent être prurigineuses, parfois douloureuses. L'extension aux membres et les formes sévères (grade 3) sont rares (10 %). Une surinfection de type impétigo est possible. En général, elles régressent en quelques semaines, sous soins adéquats ou parfois spontanément, mais des récidives tardives peuvent survenir au cours des traitements prolongés. La *Classification Terminology Common Adverse Events* (CTCAE) est peu adaptée à la mesure de leur gravité. Une nouvelle échelle incluant des recommandations thérapeutiques[2] comprend 3 niveaux de prise en charge :[3]

Éruption grade 1 : lésions limitées à une zone (visage ou tronc), sans retentissement psychosocial (fig. 1). On préconise des soins locaux :

– émollients : préférer ceux à base de cuivre et zinc, qui limitent les surinfections bactériennes et diminuent le prurit (Cicaplast, Cicalfate, Dalibour Cooper, Dermocuivre…). Associer des produits d'hygiène peu agressifs (syndets) et une photoprotection ;
– dermocorticoïdes (Diprosone, Betneval, Locoïd) : en cas de lésions inflammatoires. Leur utilisation doit être étroitement surveillée et de courte durée, 2 à 3 semaines (risque de surinfections et de fragilisation de la peau à long terme) ;
– antibiotiques locaux : si surinfection. Préférer les formes en crème ou pommade (acide fucidique, mupirocine). Les lotions contenant de l'alcool augmentent la xérose et sont mal tolérées. Bannir les anti-acnéiques topiques et oraux asséchants ou irritants ;
– conseils esthétiques et de maquillage.

Grade 2 : lésions étendues au visage et au tronc, impactant la vie sociale (fig. 2). On ajoute un traitement per os : doxycycline 50 à 200 mg/j ou lymécycline ou tétracycline 300 mg/j pendant 4 à 8 semaines. Habituellement, la dose moyenne de 100 mg de doxycycline est suffisante pour contrôler l'éruption (dans certains cas, l'augmentation de la posologie à 200 mg est nécessaire). Chez de rares patients, la poursuite des cyclines au long cours est préconisée devant la non régression des symptômes après 2-3 mois.

Grade 3 : éruption diffuse, sévère et affichante. La folliculite étant dose-dépendante, une diminution, voire un arrêt transitoire du traitement est à discuter ; le plus souvent, on peut le réintroduire dès la régression des symptômes (pas de récidive ou apparition d'une forme moins sévère). L'association à d'autres signes de surdosage (diarrhée…) incite d'autant plus à diminuer les doses.

En prévention, l'application d'émollients (dès l'initiation des anti-EGFR) est utile. Les cyclines (doxycycline à 100 mg/j pendant 2 mois) réduisent l'intensité des lésions, améliorant celles de grades 2 et 3, mais ne semblent pas avoir un effet sur leur fréquence.[4] Ce traitement préventif est prescrit essentiellement par des oncologues chez des patients qui ne peuvent pas bénéficier d'une prise en charge dermatologique précoce.

Il existe une corrélation positive entre l'incidence et l'intensité de l'éruption cutanée et la réponse tumorale, ce qui pourrait être lié à un polymorphisme de l'EGFR.

Paronychie ou périonyxis

Second effet secondaire invalidant des anti-EGFR, il touche 10 à 25 % des patients après un mois de traitement.[3] C'est l'inflammation du pourtour unguéal, mimant l'ongle incarné, avec des bourgeons charnus des bords latéraux, au niveau des doigts mais plus souvent des orteils (fig. 3 et 4). Les paronychies peuvent s'améliorer ou disparaître spontanément, mais récidivent volontiers. Extrêmement douloureuses, elles affectent de façon significative la qualité de vie, entravant les activités manuelles et limitant le port de chaussures et la marche.

Le traitement est difficile, requérant une prise en charge précoce par un podologue averti. Les soins locaux (dermocorticoïdes, azote liquide, nitrate d'argent ou acide trichloro-acétique), visant à réduire ou détruire les bourgeons, sont souvent inefficaces. Il faut parfois retirer par chirurgie la bande latérale de l'onge, matrice inclue, et y appliquer du phénol. Ce dernier détruit la matrice : la partie retirée ne repoussant pas n'est plus exposée au frottement (plus de formation de bourgeons charnus). L'ongle repousse mais avec un diamètre plus petit.

Les mesures préventives sont indispensables : éviter les frottements, les traumatismes, les manipulations ; préférer des chaussures larges, ouvertes.

Autres

Érythème facial et sécheresse cutanée surviennent progressivement dans les

* Institut de cancérologie Gustave-Roussy, 94805 Villejuif Cedex.
christine.mateus@gustaveroussy.fr

L'ESSENTIEL

➜ **La toxicité cutanée** est un « effet classe » des anti-EGFR.
➜ **La folliculite** affecte la grande majorité des patients.
➜ **Les paronychies** touchent 10 à 25 % des sujets traités, avec un impact important sur la qualité de vie.
➜ **Xérose, alopécie et modification de la texture des cheveux** sont également fréquentes.



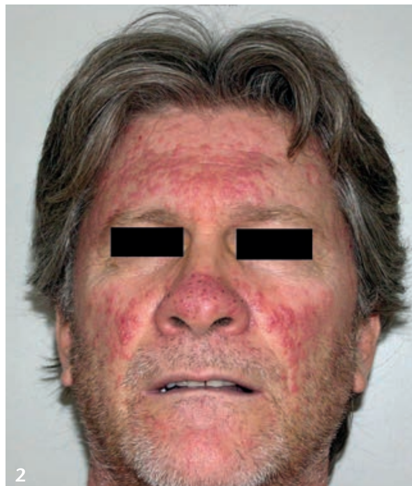










Fig. 1 – Folliculite de grade 1 sous cétuximab.
Fig. 2 – Folliculite de grade 2 sous erlotinib.
Fig. 3 et 4 – Paronychies des doigts et des orteils sous erlotinib.
Fig. 5 – Alopécie sous erlotinib prédominant sur les golfes temporaux et modification de texture du cheveu qui devient « incoiffable ».
Fig. 6 – Trichomégalie ciliaire et sourcils broussailleux et raréfiés.

1res semaines chez un tiers des patients, et persistent souvent au long cours. La xérose peut favoriser la formation de fissures, crevasses douloureuses invalidantes (celles des pulpes gênent dans la préhension des objets). Les pommades à base de vitamine A ou d'urée (Avibon, Xérial 10 à 30 %, Eucerin, Topiderm, Lipikar, ialuset) améliorent les symptômes mais la cicatrisation complète est souvent difficile à obtenir.

Alopécie et modification de la texture des cheveux sont fréquentes (après 2 à 3 mois de traitement). Bénignes, elles sont toutefois mal vécues par les patients.[3] L'alopécie (environ un tiers des cas) est partielle et prédomine sur les golfes temporaux avec un recul de l'implantation capillaire en bandeau frontal (fig. 5) ; la repousse des cheveux est ralentie. Après plusieurs mois sous anti-EGFR, ces derniers deviennent toujours duveteux (fins, fragiles), frisés, difficiles à coiffer.

À l'inverse, la croissance des cils et des poils du visage est accélérée. L'hypertrichose du visage est difficile à accepter, notamment par les femmes. La trichomégalie ciliaire est responsable de kératites et nécessite une coupe régulière des cils qui ont une texture identique à celle des cheveux (anarchiques, recourbés, fig. 6). La physiopathologie est mal comprise mais serait liée au rôle de l'EGFR dans le cycle pilaire.

En effet, les souris n'exprimant pas d'EGFR fonctionnel au niveau de la peau et des follicules pileux ont des poils courts et frisés et un allongement anarchique des moustaches ; ils restent en phase anagène (croissance), et évoluent vers une dégénérescence responsable de l'alopécie secondaire.

Des mucites, avec aphtes et ulcérations ponctiformes au niveau de la bouche ou du nez sont plus rares. Leur apparition semble dose-indépendante. Des antiseptiques en bains de bouche sont en général suffisants pour contrôler les symptômes.

À plus long terme, le visage des patients sous anti-EGFR se modifie progressivement, prenant un aspect vieilli.[5] ●

RÉFÉRENCES

1. Janus N, Launay-Vacher V, Robert C, et al. [Description of erlotinib-related skin effects management in France. Results of the PRECEDE study]. Cancer Radiother 2009;13:97-102.

2. Lacouture ME, Maitland ML, Segaert S, et al. A proposed EGFR inhibitor dermatologic adverse event-specific grading scale from the MASCC skin toxicity study group. Support Care Cancer 2010;18:509-522.

3. Robert C, Sibaud V, Mateus C, Cherpelis BS. Advances in the management of cutaneous toxicities of targeted therapies. Semin Oncol 2012;39:227-40.

4. Jatoi A, Rowland K, Sloan JA, et al. Tetracycline to prevent epidermal growth factor receptor inhibitor-induced skin rashes: results of a placebo-controlled trial from the North Central Cancer Treatment Group (N03CB). Cancer 2008;113:847-53.

5. Osio A, Mateus C, Soria JC, et al. Cutaneous side-effects in patients on long-term treatment with epidermal growth factor receptor inhibitors. Br J Dermatol 2009;161:515-21.

C. Mateus déclare participer ou avoir participé à des interventions ponctuelles pour Roche, Merck.
M. Thomas n'a pas transmis de déclaration de lien d'intérêts.

Par **Kevin Cocquempot***

Jambes en carton ?



Suite au décès de sa sœur jumelle, Odette, 83 ans, a des lésions cutanées très prurigineuses au niveau des 2 jambes s'aggravant depuis plusieurs mois. Pas de nouveau médicament, de changement de cosmétiques ou de lessive.

Dans ses antécédents, pas d'allergie connue mais une dermatite atopique dans l'enfance. On note une hyperkératose et une xérose importante (figure). Le diagnostic d'une lichénification d'un eczéma atopique est posé.

DISCUSSION

L'eczéma atopique est fréquent ; sa prévalence est de l'ordre de 10 à 12 % dans la population générale, tous âges confondus. Il débute principalement dans l'enfance et au maximum 10 % se prolongent ou commencent à l'âge adulte. Les lésions cutanées récidivantes chroniques et très prurigineuses altèrent la qualité de vie.

La pathogenèse semble multifactorielle (composante génétique, réaction immunitaire inadéquate, environnement et anomalie de la barrière cutanée). Lavage avec des savons ou détergents puissants, exposition à des produits nocifs déclenchent souvent les poussées. Une exploration allergologique peut être utile.

La forme de l'adulte est similaire à celle de l'enfant (rugosité cutanée des convexités associées à une xérose généralisée). La peau du visage est épaissie, les poils des sourcils usés par le grattage, les mains et les plis sont souvent atteints. Les poussées se caractérisent par des lésions inflammatoires et suintantes, pouvant être érythrodermiques. L'atteinte du tronc est fréquente avec eczématisation des mamelons. Les formes étendues prennent l'aspect d'un eczéma nummulaire (lésions papulo-vésiculeuses et médaillons rouges suintants très prurigineux), ou d'une éruption folliculaire en plaques lichénoïdes. Le prurit est exacerbé par la chaleur, la sudation et le stress. Les atteintes sévères de l'adulte sont souvent un prurigo lichénifié prédominant aux membres.

La prévention repose sur une hygiène cutanée pour soulager xérose et prurit (encadré).

Les corticoïdes topiques, principal traitement depuis plus de 40 ans, contrôlent les poussées grâce à leurs propriétés anti-inflammatoires, antiprolifératives et vasoconstrictrices. Cependant, ils entraînent un amincissement de l'épiderme et une atteinte de la barrière cutanée.

Les inhibiteurs de la calcineurine (tacrolimus, médicament d'exception de prescription limitée aux dermatologues et pédiatres) sont des alternatives anti-inflammatoires topiques pouvant être utilisés sur tout le corps et notamment sur les zones sensibles (visage, cou, plis) lorsque la corticothérapie a échoué ou ne convient pas. Ils ne provoquent pas d'atrophie cutanée et améliorent la synthèse du collagène.

En cas d'échappement thérapeutique, la photothérapie par ultraviolets combinée (UVA + UVB) ou sélective à spectre étroit d'UVB ou à UVA courts peut être utilisée en traitement d'entretien adjuvant avec de bons résultats en 6 semaines. Elle est également proposée aux patients ayant une polysensibilisation allergique de contact aux topiques classiques.

La ciclosporine est parfois prescrite dans des formes graves sur une période de quelques mois, à faibles doses (au maximum 5 mg/kg/j) sous surveillance médicale stricte.

Un traitement d'entretien préventif peut améliorer la barrière cutanée et atténuer les anomalies immunologiques. Soit un anti-inflammatoire topique intensif jusqu'à quasi-élimination des lésions, puis une application intermittente d'anti-inflammatoires à faibles doses (souvent bihebdomadaire) au niveau des zones affectées. ●

Conseils de prévention

- ✔ **Température de l'eau entre 32 et 34 °C** (la chaleur augmente la xérose et réactive l'inflammation)
- ✔ **Douche de 5 minutes tous les jours** (le calcaire dessèche la peau, le chlore l'irrite)
- ✔ **Couper l'eau pour se laver** (diminution du temps de contact)
- ✔ **Ajouter un émollient liquide** dans le bain pour neutraliser la dureté de l'eau
- ✔ **Utiliser des produits sans savon** (gel ou pain dermatologique) : pH proche de celui de la peau
- ✔ **Hydrater** pour calmer les démangeaisons
- ✔ **Eau thermale en pulvérisations prolongées** ou par compresses imprégnées, suivies d'un émollient (surtout par temps froid et sec)
- ✔ **Mettre le spray d'eau thermale** au réfrigérateur, pulvériser puis ventiler pour augmenter la sensation de fraîcheur
- ✔ **Préférer le coton et les tissus doux au toucher** (éviter le synthétique et la laine favorisant le prurit)
- ✔ **Ne pas surchauffer la chambre,** aérer régulièrement

* Service médical de la base aérienne 113, Saint-Dizier ; urgences du CHG Geneviève de Gaulle Anthonioz, 52100 Saint-Dizier.
k.cocquempot@gmail.com

L'auteur déclare n'avoir aucun lien d'intérêts.

Apnées obstructives du sommeil : quand y penser ?

Par **Vanessa Bironneau,** service de pneumologie, CHU de Poitiers, 86021 Poitiers Cedex.
vanessa.bironneau@laposte.net

Le syndrome d'apnées-hypopnées obstructives du sommeil (SAHOS) résulte de collapsus itératifs des voies aériennes supérieures, partiels ou complets au cours du sommeil.
Encore à ce jour sous-diagnostiqué, il touche 2 % des femmes et 4 % des hommes de 30 à 60 ans.

Symptômes d'alerte

Hypersomnolence diurne +++ : envie irrépressible de dormir au cours de la journée à des moments inappropriés.[1] Affecte 1 patient sur 2.
- Écarter les autres causes possibles : iatrogénie, syndrome des jambes sans repos, narcolepsie.
- L'évaluer cliniquement, de manière subjective, par le score d'Epworth (encadré) ; pathologique si supérieur à 11.
- De façon objective par le test itératif de latence d'endormissement (TILE). Une latence moyenne inférieure à 8 min est anormale.

Autres signes évocateurs : ronflement sévère et quotidien (symptôme quasi-constant mais également retrouvé chez un grand nombre de personnes sans problème respiratoire), apnées constatées par le conjoint, nycturie, céphalées matinales, troubles de la libido, de la concentration ou de l'humeur..., chutes à répétition chez les personnes âgées.

Facteurs de risque

Sexe masculin.

Rôle de l'obésité important dans la survenue d'un SAHOS et sa sévérité.[2] En effet, pour un index d'apnées-hypopnées (IAH) entre 5 et 15/h, 41 % des sujets sont obèses et 61 % le sont lorsqu'il est supérieur à 30/h.
Périmètre cervical : bon indicateur de SAHOS. Si élevé : réduction possible des voies aériennes supérieures, majorée en décubitus dorsal par la pression qui leur est soumise.
L'anatomie des patients et notamment de leurs voies aériennes supérieures est un autre facteur prédisposant. Il faut notamment rechercher : rétrognatisme, macroglossie, hypertrophie amygdalienne...

Quand faire un enregistrement du sommeil ?

Polysomnographie : examen diagnostique de référence.
Enregistre divers paramètres : électroencéphalogramme, électro-oculogramme, électromyogramme (EMG) mentonnier, débits aériens nasobuccaux, efforts respiratoires, ECG, oxymétrie. Et aussi EMG jambiers, position et ronflements. Mais chronophage et coûteux.
Polygraphie ventilatoire nocturne : plus simple. Peut être faite en première intention (en l'absence d'une autre pathologie du sommeil).
Bonne spécificité pour le diagnostic.[3]

Score d'Epworth

Vous arrive-t-il de somnoler ou de vous endormir (dans la journée) dans les situations suivantes :
Même si vous ne vous êtes pas retrouvé récemment dans l'une de ces situations, essayez d'imaginer comment vous réagiriez et quelles seraient vos chances d'endormissement.

0 : si c'est exclu. « *Il ne m'arrive jamais de somnoler* ».
1 : si ce n'est pas impossible. « *Il y a un petit risque* ».
2 : si c'est probable. « *Il pourrait m'arriver de somnoler* ».
3 : si c'est systématique. « *Je somnolerai à chaque fois* ».

- Pendant que vous êtes occupé à lire un document
- Devant la télévision ou au cinéma
- Assis inactif dans un lieu public (salle d'attente, théâtre, cours, congrès...)
- Passager depuis au moins 1 h sans interruption, d'une voiture ou d'un transport en commun
- Allongé pour une sieste, lorsque les circonstances le permettent
- En position assise au cours d'une conversation (ou au téléphone) avec un proche
- Tranquillement assis à table à la fin d'un repas sans alcool
- Au volant d'une voiture immobilisée depuis quelques minutes dans un embouteillage

TOTAL : de 0 à 24
Si ≥ 11 : somnolence diurne excessive

Évalue débits aériens nasobuccaux, signal des mouvements respiratoires par le biais de sangles abdominale et thoracique, oxymétrie et fréquence cardiaque.
Avantage : peut être réalisée en externe, au domicile du patient. Au moins 6 heures d'enregistrement avec des signaux de bonne qualité sont nécessaires. Attention aux faux négatifs liés à la variabilité internuit possible. En cas de forte suspicion clinique, proposer un deuxième enregistrement.
Si discordance entre la clinique et la polygraphie, ou en présence de signes évocateurs de troubles du sommeil (horaires et durée du sommeil, iatrogénie, arguments en faveur d'un syndrome des jambes sans repos ou de narcolepsie…), préférer une polysomnographie.
Enregistrer rapidement si : somnolence diurne majeure, comorbidités cardiovasculaires ou respiratoires sévères, activité professionnelle à risque accidentel (routiers…).

Interprétation de la polysomnographie

Le SAHOS est défini par la présence de A ou B associé au critère C indispensable (*American Academy of Sleep Medicine*).[4]
A : somnolence diurne excessive sans autre étiologie retrouvée.
B : au moins 2 des symptômes suivants sans autre cause, ronflements sévères et quotidiens, sensation d'étouffement au cours du sommeil, sommeil non réparateur, fatigue diurne, difficultés de concentration et nycturie (plus d'une miction par nuit).
C : IAH supérieur ou égal à 5 par heure de sommeil sur la polygraphie ou la polysomnographie.
SAHOS léger si IAH entre 5 et 15 événements/h, modéré si IAH entre 15 et 30 événements/h et sévère au-delà de 30 événements/h. Un événement est un arrêt ou une limitation du débit aérien nasobuccal pendant au moins 10 secondes alors que persistent les efforts ventilatoires avec des mouvements thoraco-abdominaux en opposition de phase.
Devant un résultat positif, adresser le patient à un médecin formé à la prise en charge des troubles respiratoires au cours du sommeil pour bilan préthérapeutique et choix du traitement le plus adapté, tel que la pression positive continue (PPC), première option dans les formes les plus sévères (si refus ou intolérance : orthèse d'avancée mandibulaire, OAM).[5]
Pour les SAHOS légers à modérés : PPC (notamment si comorbidité cardiovasculaire grave) ou OAM.

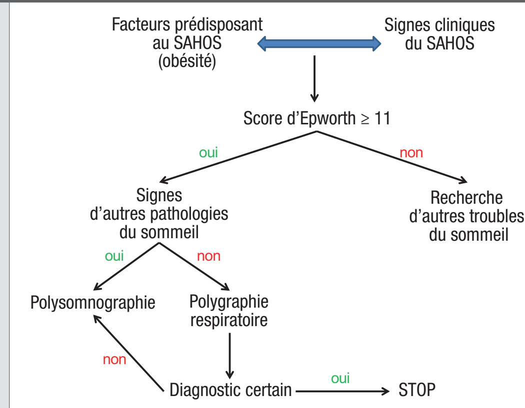


Figure – Stratégie diagnostique devant une suspicion de SAHOS.

Bilan préthérapeutique

Malgré la fréquence des troubles cognitifs non spécifiques (fonctionnement intellectuel global, mémoire à court et long termes…), un bilan n'est indiqué que si plaintes et troubles persistants après traitement.
Important : informer les conducteurs sur le risque accidentel, en particulier s'ils rapportent une somnolence au volant et/ou si IAH élevé.
Programmer des EFR en cas de tabagisme (actuel ou ancien) et/ou d'obésité (IMC > 30) ou si symptômes respiratoires (dyspnée d'effort). Traiter les affections respiratoires associées +++
Prendre en charge les comorbidités cardiaques et métaboliques (HTA, coronaropathie, accidents cérébrovasculaires, fibrillation auriculaire, insuffisance cardiaque, athérosclérose…), avec des objectifs d'autant plus stricts qu'elles s'additionnent.
Proposer une prise en charge nutritionnelle globale si obésité ou surpoids.
Recommander d'éviter : benzodiazépines, opioïdes, sildénafil et prise d'alcool le soir. ●

RÉFÉRENCES

1. Recommandations pour la pratique clinique du syndrome d'apnées hypopnées obstructives du sommeil de l'adulte. Rev Mal Respir 2010;27:S113-S176.
2. Young T, Shahar E, Nieto FJ, et al. Predictors of sleep-disordered breathing in community-dwelling adults : the Sleep Heart Health Study. Arch Intern Med 2002; 162:893-900.
3. Abd'elghani A, Roisman G, Escourou P. Evaluation of a home respiratory polygraphy system in the diagnosis of the obstructive sleep apnea syndrome. Rev Mal Respir 2007;24:331-8.
4. Sleep-related breathing disorders in adults: recommandations for syndrome definition and mesurment techniques in clinical research. The report of an American Academy of Sleep Medicine Task Force. Sleep 1999;22:667-89.
5. HAS. Évaluation clinique et économique des dispositifs médicaux et prestations associées pour prise en charge du syndrome d'apnées hypopnées obstructives du sommeil (SAHOS). Révision de catégories homogènes de dispositifs médicaux – Volet médico-technique et évaluation économique. HAS; 2014.

L'auteur déclare avoir été pris en charge lors de congrès par AstraZeneca et Chiesi.



SOMMAIRE

Par **Chloé Amouyal,** service de diabétologie, pôle cardio-métabolisme, GHU Pitié-Salpêtrière, 75013 Paris. **chloe.amouyal @psl.aphp.fr**

Par **Marine Halbron,** service de diabétologie, pôle cardio-métabolisme, GHU Pitié-Salpêtrière.

INSULINE CHEZ LE DIABÉTIQUE DE TYPE 2

Préparer et éduquer le patient sont indispensables.

La première étape du traitement du diabète de type 2 est de fixer un objectif glycémique personnalisé. En effet, selon les récentes recommandations, les cibles d'HbA1c doivent être adaptées aux caractéristiques cliniques du patient (âge, comorbidités, espérance de vie) : < 6,5 % pour les nouveaux diabétiques sans comorbidité ou les femmes enceintes, < 7 % pour la majorité des patients sans comorbidité grave (ou ayant un antécédent de complication macrovasculaire non évoluée), < 8 % pour les personnes âgées fragiles, les coronariens ou les patients ayant une insuffisance rénale stades 4 et 5 et < 9 % chez les sujets âgés malades, dépendants, polypathologiques (tableau 1).[1]

La HAS insiste sur l'importance d'adapter les différents traitements et objectifs à chaque patient en individualisant la prescription. La maladie progressant de manière constante dans le temps, une escalade thérapeutique est nécessaire au maintien du taux d'HbA1c fixé.

Il est donc important de diagnostiquer le moment où les patients doivent bénéficier d'une insulinothérapie. En 2010, 16 % des diabétiques de type 2 étaient traités par insuline.[2] Cette thérapeutique peut être instaurée par le médecin généraliste ou le diabétologue (parcours de soin diabète de type 2 de l'adulte).[3] Selon la HAS, la plupart des patients peuvent être autonomes pour l'insulinothérapie. Lorsque c'est nécessaire, on peut impliquer une infirmière lors de sa mise en œuvre (objectif : motiver et renforcer l'éducation du patient).[3] Depuis les années 2000, plusieurs grands essais thérapeutiques ont permis d'améliorer cette pratique.[4, 5]

BALANCE BÉNÉFICES/RISQUES

Bénéfices : bien démontrés

L'utilisation de l'insuline dans le traitement du diabète de type 2 a beaucoup évolué dans le temps. Dans les années 90, elle était mal considérée : peu efficace, à risque d'hypoglycémies et de prise de poids.

C'est le *treat-to-target trial* de Riddle, *et al.* en 2003 qui a montré son intérêt dans le diabète de type 2.

À l'inverse des grands essais précédents, l'objectif thérapeutique de Riddle était de tenter de normaliser la glycémie à jeun. Cette étude randomisée et multicentrique a inclus 756 diabétiques de type 2 déséquilibrés (HbA1c à l'inclusion : 8,6 ± 0,9 % en moyenne). Tous ont reçu, en plus des antidiabétiques oraux, une injection d'insuline quotidienne : soit de la glargine (analogue de l'insuline de longue durée d'action), soit de la NPH (insuline humaine de durée d'action semi-lente). NPH et glargine étaient titrées selon un algorithme simple cherchant à abaisser la glycémie à jeun à moins de 1 g/L. Avec cette « nouvelle pratique » (ajuster la dose pour normaliser la glycémie à jeun : *treat-to-target*), plus de 60 % des patients dans les 2 groupes arrivent à l'objectif d'HbA1c souhaité en 24 semaines (HbA1c < 7 %) avec peu d'hypoglycémies (1,3 % sous glargine et 2,5 % sous NPH ont eu des taux < 0,56 g/L).

TABLEAU 1 OBJECTIFS GLYCÉMIQUES SELON LE PROFIL DU PATIENT

Profil du patient		HbA1c cible
Cas général	La plupart des patients avec DT2	≤ 7 %
	DT2 nouvellement diagnostiqué, dont l'espérance de vie (EV) est > 15 ans et sans antécédent cardiovasculaire	≤ 6,5 %[1]
	DT2 • avec comorbidité grave avérée et/ou une espérance de vie limitée (< 5 ans) • ou avec des complications macrovasculaires évoluées • ou diabète ancien (> 10 ans) et pour lesquels 7 % est difficile à atteindre (risque d'hypoglycémies sévères)	≤ 8 %
Personnes âgées	Dites « vigoureuses » dont l'EV est jugée satisfaisante	≤ 7 %
	Dites « fragiles », à l'état de santé intermédiaire et à risque de basculer dans la catégorie des malades	≤ 8 %
	Dites « malades », dépendantes, en mauvais état de santé (polypathologie chronique évoluée génératrice de handicaps et d'un isolement social)	< 9 % et/ou glycémies capillaires préprandiales entre 1 et 2 g/L
Patients avec antécédents (ATCD) cardio-vasculaires	Patients avec ATCD de complication macrovasculaire considérée comme non évoluée	≤ 7 %
	Patients avec ATCD de complication macrovasculaire considérée comme évoluée : • infarctus du myocarde avec insuffisance cardiaque • atteinte coronaire sévère (tronc commun ou atteinte tritronculaire ou atteinte de l'IVA) • atteinte polyartérielle (au moins 2 territoires symptomatiques) • AOMI symptomatique • AVC récent (< 6 mois)	≤ 8 %
Insuffisance rénale chronique (IRC)	IRC modérée[2]	≤ 7 %
	IRC sévère ou terminale (stades 4 et 5)	≤ 8 %
Patientes enceintes ou envisageant de l'être	Avant d'envisager la grossesse	< 6,5 %
	Durant la grossesse	< 6,5 % et glycémies < 0,95 g/L à jeun et < 1,20 g/L en post-prandial à 2h

1. Sous réserve d'être atteint par la mise en œuvre ou le renforcement des mesures hygiénodiététiques puis, en cas d'échec, par une monothérapie orale (metformine, voire inhibiteurs des αglucosidases).
2. IRC modérée : DFG entre 30 et 59 mL/min/1,73 m^2, IRC sévère : entre 15 et 29 mL/min/1,73 m^2 et terminale : < 15 mL/min/1,73 m^2.

En utilisant ce protocole, les auteurs démontrent qu'il est possible d'équilibrer un diabète de type 2 devenu insulinorequérant, facilement et sans effet secondaire majeur notamment à type d'hypoglycémies.

Mais pourquoi choisir cette cible ? Dans l'histoire naturelle du diabète de type 2 on constate que la glycémie à jeun s'élève progressivement avec le temps. C'est en général la première à augmenter. Ceci s'explique par la physiopathologie de la maladie. L'insulinorésistance du diabétique de type 2 touche les organes périphériques et en particulier le foie. La néoglucogenèse hépatique qui a lieu en période de jeûne prolongé (la nuit) est alors moins bien contrôlée par l'insuline, ce qui explique l'ascension nocturne de la glycémie. Ainsi, chercher à normaliser la glycémie à jeun permet en quelque sorte de revenir en arrière dans l'histoire du diabète (fig. 1). C'est un moyen efficace d'équilibrer un diabète évolué depuis plusieurs années répondant mal aux antidiabétiques oraux.

Deux types de risques

Ce sont principalement les hypoglycémies et la prise de poids.

Lorsqu'une insulinothérapie est débutée il faut éduquer le patient sur le risque d'hypoglycémie. Il est important qu'il en connaisse les signes et la conduite à tenir le cas échéant (resucrage : 3 à 4 sucres ou un verre de jus de fruit ou de soda à renouveller au bout de 15 min si l'hypoglycémie persiste et adaptation de la thérapeutique). Pour le rassurer, on peut rappeler que ce risque était déjà présent sous sulfamide et qu'il est faible si la dose est bien adaptée. Il est en effet important d'informer et éduquer le patient sur cette complication mais il faut aussi que le prescripteur soit lui-même rassuré pour être rassurant !

Pourquoi prend-on du poids sous insuline ? Tout d'abord, en équilibrant la glycémie, la glycosurie cesse : on ne perd plus l'énergie qui s'échappait auparavant par les urines. Également la néoglucogenèse hépatique et la lipolyse (voies métaboliques consommatrices d'énergie) sont freinées par l'insuline. Et enfin, c'est une hormone anabolisante qui stimule la synthèse protéique et notamment musculaire. Ainsi, si l'alimentation du patient ne se modifie pas après la mise en route de l'insulinothérapie, il va prendre du poids. Cependant, cela peut être maîtrisé en adaptant le régime et l'activité physique.

QUI TRAITER PAR INSULINE ?

L'insulinothérapie n'est pas un traitement de première intention du diabétique de type 2 (sauf exception comme une glycémie supérieure ou égale à 3 g/L ou une HbA1c ≥ 10 %). En effet, d'après le dernier consensus français, il est recom-

mandé de l'instaurer si l'objectif glycémique n'est pas atteint avec les traitements oraux.[1]

Ainsi, si le taux d'HbA1c est supérieur de plus de 1 % à la cible fixée malgré une bithérapie par antidiabétiques oraux (metformine et sulfamide) ou une trithérapie (metformine, sulfamide, inhibiteur des DPP-4 – sitagliptine, vildagliptine, saxagliptine ou linagliptine – ou inhibiteur de l'alphaglucosidase, acarbose, miglitol), l'insulinothérapie doit être envisagée. En revanche, s'il existe des intolérances médicamenteuses (à la metformine ou aux sulfamides), le traitement par insuline peut être débuté plus tôt : soit après une monothérapie (metformine ou sulfamide) ou bien après une bithérapie (metformine et inhibiteur des DPP-4 ou répaglinide ou inhibiteur de l'alphaglucosidase).

Lorsque le diabète est très déséquilibré avec une HbA1c supérieure à 10 % ou des glycémies répétées supérieures à 3 g/L, un traitement par insuline peut être initié en première intention après avis d'un endocrinologue.

Dans tous les cas, l'insulinothérapie est décidée après discussion avec le patient et accord de celui-ci. Une éducation thérapeutique sur les techniques d'injection, l'autosurveillance glycémique (1 à 2 fois par jour, le matin pour évaluer l'efficacité de l'insuline, et le soir avant le dîner pour détecter des effets secondaires des sulfamides) et la conduite à tenir devant des hypoglycémies est délivrée dans le même temps.

POURQUOI PARLER D'ANNONCE ?

La plupart des diabétiques de type 2 ont une idée négative du traitement par insuline. Ainsi lorsqu'elle est indiquée, elle est souvent synonyme de mauvaise nouvelle. Cette réticence est nommée « *psychologic insulin resistance* ». C'est la conséquence des nombreuses représentations péjoratives : peur de se piquer, de faire des malaises, de devenir dépendant, crainte que la décision ne soit irrévocable, sentiment de culpabilité, d'échec de prise en charge et, le plus souvent, d'entrer dans la maladie grave. Il est important de les rassurer vis-à-vis de ces représentations, notamment en répondant à leurs questions. Ces appréhensions seront donc recherchées lors de la consultation par des questions ouvertes, en adoptant une posture d'écoute active du patient.

On peut ainsi montrer le stylo, l'aiguille, voire faire la piqûre en consultation avant de débuter la prescription d'insuline pour limiter la peur des injections. Il est important de rassurer les patients sur le risque d'hypoglycémie, en leur décrivant les symptômes et la conduite à tenir le cas échéant. On les déculpabilise en leur expliquant que la maladie progresse avec le temps spontanément et qu'ils ne sont pas responsables de l'évolution vers l'insulinorequérance.

TABLEAU 2 DIFFÉRENTS INSULINES BASALES DISPONIBLES SUR LE MARCHÉ

Insuline	Nom commercial	Durée d'action	Caractéristiques
NPH	Umuline NPH, Lilly Insulatard NPG, Novo Nordisk	12 h	Insuline humaine non modifiée, biogénétique La moins chère des insulines basales Risque d'hypoglycémie du milieu de nuit
Glargine	Lantus, Sanofi	20-24 h	Insuline humaine modifiée Moins de risque d'hypoglycémie nocturne
Détémir	Levemir, Novo Nordisk	18-22 h	Insuline humaine modifiée Moins de risque d'hypoglycémie nocturne Dose nécessaire plus importante Moins de prise de poids

Enfin, la mise sous insuline n'est pas irrévocable : il est souvent nécessaire d'insister sur ce point. Il est tout à fait possible de se mettre en vacances du traitement pendant quelques jours. Si l'insuline est stoppée, le patient retrouve son statut glycémique initial (de la période avant insuline). Mais, si elle n'est pas reprise, il faudra trouver d'autres moyens pour contrôler la glycémie : activité physique et respect d'une alimentation équilibrée visant une perte de poids.

Connaître les craintes du patient, le rassurer par des explications précédant la prescription d'insuline, permet une meilleure adhésion et limite l'inobservance thérapeutique.

INSTAURER LE TRAITEMENT

Il est recommandé de débuter par une insuline basale (tableau 2), en se fondant sur le principe de la titration en fonction de la glycémie au réveil : *treat-to-target* comme décrit par Riddle, *et al.*[1] Le but est de normaliser la glycémie à jeun en inhibant la néoglucogenèse hépatique par une forte dose d'insuline délivrée le soir.

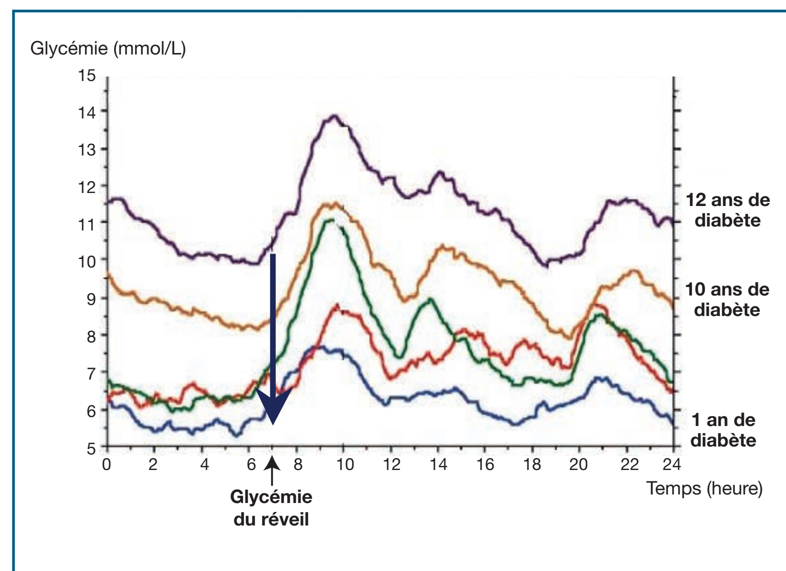


Fig. 1 – Évolution des glycémies avec l'ancienneté de la maladie.

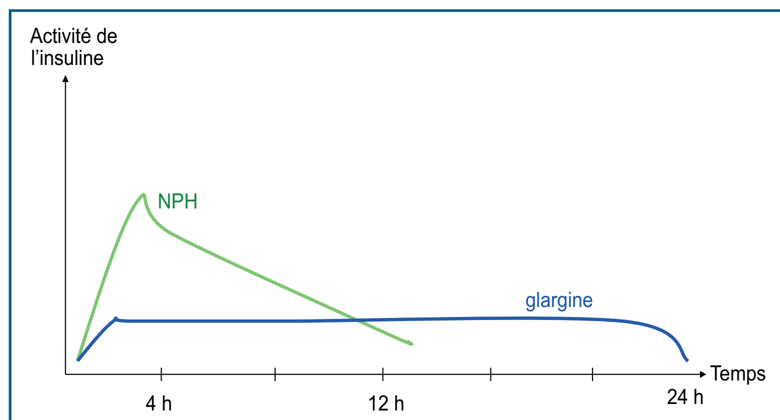


Fig. 2 – Pharmacocinétique des insulines basales (NPH et glargine)

Quelle insuline basale utiliser ?

Toutes les insulines ont montré leur efficacité dans le diabète de type 2. Les basales actuellement disponibles sur le marché sont la NPH, la glargine et la détémir.

Aucune d'entre elles n'a montré de supériorité d'action sur le contrôle du diabète. Dans l'étude de Riddle, l'équilibre glycémique est comparable avec une injection quotidienne de glargine ou de NPH.[4] En revanche, les hypoglycémies nocturnes sont plus fréquentes chez les patients sous NPH (33,2 *vs* 26,7 %). La NPH a un pic d'action vers la 3e heure après son injection puis son effet décroît progressivement au cours des 8 heures suivantes (fig. 2). Cela peut expliquer l'apparition d'hypoglycémie de milieu de nuit vers 1 heure du matin si l'injection est faite classiquement vers 22 h. Cependant, les hypoglycémies sévères ne sont pas plus fréquentes avec cette insuline, et elle coûte bien moins cher que la glargine et la détémir.

Dans l'étude de Rosenstock en 2008, détémir et glargine ont démontré une efficacité similaire sur l'HbA1c au prix de doses plus élevées pour la détémir (0,78 *vs* 0,44 UI/kg/j pour la glargine).[5] En effet, 55 % des patients utilisant la détémir ont eu besoin de 2 injections par jour pour le maintien de leurs glycémies. La prise de poids est moindre sous détémir (3 *vs* 3,9 kg).

Selon la HAS, en première intention, on débute avec une insuline basale au coucher, préférentiellement la NPH sauf si les hypoglycémies sont un risque pour le patient (sujet âgé, coronarien, insuffisant rénal).[1] L'association avec les antidiabétiques oraux doit être maintenue à ce stade : metformine, sulfamides ou répaglinide. La dose de sulfamide doit être ajustée en cas d'hypoglycémie de fin de journée.

Important : les inhibiteurs de la DPP-4 ou les inhibiteurs de l'alphaglucosidase doivent être arrêtés. L'association avec un analogue de GLP-1 (exénatide, liraglutide, dulaglutide, injections sous-cutanées) peut être discutée avec l'endocrinologue.

La plus longue durée d'action de la glargine et de la détémir peut permettre leur administration lors du dîner. La NPH doit être injectée au coucher. L'action attendue de ces insulines se situant en fin de nuit, l'heure d'injection n'est pas très importante et peut varier d'un soir à l'autre.

Dose et titration

Les recommandations nationales[1] et internationales (EASD)[6] préconisent de commencer par une faible dose d'insuline basale : 0,2 UI/kg/j. L'objectif est d'obtenir une glycémie à jeun < 1,3 g/L. Un schéma de titration est expliqué et remis au patient.

Les doses d'insuline sont ajustées tous les 3 jours : + 3 UI tant que la glycémie de réveil dépasse 2 g/L, + 2 UI tant que la glycémie de réveil est entre 1,5 et 2, + 1 UI entre 1,3 et 1,5. Le patient sera prévenu que la dose efficace peut aller jusqu'à 1 UI/kg/j. Il est important qu'il connaisse le risque d'hypoglycémie. Si une telle complication survient, il faut modifier le traitement.

On ne laisse pas un diabétique de type 2 faire des hypoglycémies ! Si elles sont nocturnes, on baisse la dose de NPH ou de détémir le soir suivant de 1 UI. Si elles surviennent en fin de journée alors que le patient est toujours sous sulfamides, on réduit leur dosage. Si le patient ne prend pas de sulfamide, l'insuline glargine peut aussi donner des hypoglycémies l'après-midi et dans ce cas on baisse la dose d'une unité le soir suivant.

Y a-t-il une alternative à l'insuline ?

Comme l'indiquent les dernières recommandations, un analogue du GLP-1 est une alternative à l'insuline basale si l'HbA1c est supérieure à 1 % de l'objectif fixé sous traitement maximal par antidiabétiques oraux.[1]

Ces molécules sont à prescrire préférentiellement chez les patients obèses (IMC > 30) ou pour qui la prise de poids est problématique, ou bien dans les cas où les hypoglycémies sont préoccupantes. En effet, elles ont la propriété de favoriser un amaigrissement sans provoquer d'hypoglycémie. Elles ont montré la même capacité de contrôle glycémique qu'une insuline basale.[7] Cependant, elles sont beaucoup plus chères que l'insuline, leur tolérance digestive est parfois médiocre et tous les patients ne sont pas répondeurs. En outre, on ne connaît pas leurs conséquences au long cours.

INTENSIFIER LE TRAITEMENT

Comment faire si l'HbA1c est toujours élevée malgré l'insuline lente du soir ? Si la glycémie à jeun est bien normalisée mais que l'HbA1c n'est toujours pas à l'objectif, c'est parce qu'une ou plusieurs glycémies postprandiales sont élevées. Pour s'en assurer, on recommande au patient de pratiquer quelques autocontrôles glycémiques

en postprandial après les différents repas de la journée (3 ou 4 fois dans la semaine précédant la consultation). Il faut alors introduire un analogue de l'insuline rapide (Humalog, Novorapid, Apidra 6 à 8 UI au départ) pour traiter la glycémie postprandiale. Si elle s'élève après un seul des 3 repas de la journée (> 1,8 g/L de façon répétée sur les 3 derniers jours), il est possible d'ajouter l'analogue de l'insuline uniquement au début de ce repas, en laissant le reste du traitement à l'identique.

Avant d'intensifier l'insulinothérapie, il est indispensable de rediscuter diététique avec le patient. Parfois une modification de la composition du repas hyperglycémiant permet d'éviter l'escalade thérapeutique. En revanche, si les trois repas nécessitent un traitement par insuline rapide (schéma basal/bolus), les sulfamides seront arrêtés. L'objectif glycémique fixé est de moins de 1,3 g/L avant les repas, et de moins de 1,4 à 1,6 g/L au coucher.

L'essentiel

L'efficacité d'un traitement par insuline est désormais avérée lorsque la maladie diabétique est évolutive.

Préparer le patient est indispensable avant de débuter l'insulinothérapie, il doit au moins essayer ce nouveau traitement.

On conseille de débuter en premier lieu par une insuline lente (dite basale) type NPH sauf si les hypoglycémies sont un risque pour le patient (on utilisera alors plutôt une autre insuline lente).

La dose doit être titrée pour obtenir une glycémie à jeun inférieure à 1,3 g/L. On surveille l'HbA1c tous les 3 mois.

L'éducation thérapeutique et l'accompagnement du patient dans cette démarche sont très importants.

Si nécessaire, l'intensification se fera au pas-à-pas avec un analogue rapide de l'insuline avant un ou à chaque repas.

Le patient doit bien connaître, afin de pouvoir anticiper, les risques du traitement par insuline : identifier l'hypoglycémie et savoir comment réagir, maintenir une alimentation équilibrée normocalorique pour éviter une prise de poids importante et augmenter l'activité physique.

Insulines biphasiques

On peut utiliser les insulines premix (dites aussi biphasiques ou mixtes), qui sont des mélanges d'insuline rapide (humaine ou analogue) et intermédiaire. Leur contenu en analogue rapide est fixe par rapport à la NPH : 25, 30, 50 et jusqu'à 70 %. Leur délai d'action est de 15 à 60 minutes pour une durée de 10 à 18 heures.

À noter que les NPH (seules ou mélangées avec une insuline rapide) se présentent sous forme de suspension. Pour l'homogénéiser, les stylos injecteurs doivent donc être remués avant injection.

À l'inverse d'un schéma basal/bolus qui laisse de la liberté alimentaire (en quantité et dans le temps), et surtout permet de faire varier la dose d'insuline rapide en fonction de la glycémie préprandiale, sans faire varier la dose de lente, un traitement par 2 insulines mixtes (matin et soir) est rigide, nécessite une stabilité des repas, tant sur la quantité de féculents que sur les horaires qui doivent être relativement fixes. Les 2 mélanges doivent être injectés à 12 h d'écart pour éviter le chevauchement de l'insuline NPH.

Comparativement à un schéma basal/bolus ou un analogue de l'insuline lente, les insulines biphasiques permettent un contrôle glycémique similaire mais au prix de plus d'hypoglycémies.[8] Par ailleurs, moins de patients abaissent leur HbA1c sous la barre des 7 % avec les insulines mixtes. Ainsi, leur utilisation est plutôt réservée aux patients ayant des difficultés de compréhension du schéma basal/bolus.

Nouvelles associations

Ces dernières années se développe le concept d' *« incretin based intensification treatment »*. Soit l'utilisation d'analogue du GLP-1 ou bien d'inhibiteur du DPP-4 en association avec l'insuline basale. Cette association thérapeutique semble être bénéfique sur l'HbA1c car l'insuline basale et les incrétines ont un effet synergique : la basale freinant la néoglucogenèse hépatique et les incrétines stimulant l'insulinosécrétion en limitant la sécrétion de glucagon.[9] Ces bithérapies restent hors AMM en dehors de l'exénatide et il est conseillé d'en discuter l'indication avec un endocrinologue. ●

RÉFÉRENCES

1. HAS. Stratégie médicamenteuse du contrôle glycémique du diabète de type 2. http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1022476/fr/strategie-medicamenteuse-du-controle-glycemique-du-diabete-de-type-2.

2. Invs. Étude Entred 2007-2010. http://www.invs.sante.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-chroniques-et-traumatismes/Diabete/Etudes-Entred/Etude-Entred-2007-2010.

3. HAS. Guide parcours de soins diabète de type 2 de l'adulte. Mars 2014.

4. Riddle MC, Rosenstock J, Gerich J; Insulin Glargine 4002 Study Investigators. The treat-to-target trial: randomized addition of glargine or human NPH insulin to oral therapy of type 2 diabetic patients. Diabetes Care 2003;26:3080-6.

5. Rosenstock J, Davies M, Home PD, Larsen J, Koenen C, Schernthaner G. A randomised, 52-week, treat-to-target trial comparing insulin detemir with insulin glargine when administered as add-on to glucose-lowering drugs in insulin-naive people with type 2 diabetes. Diabetologia 2008;51:408-16.

6. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach: position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diabetes Care 2012;35:1364-79.

7. Diamant M, Van Gaal L, Stranks S, et al. Safety and efficacy of once-weekly exenatide compared with insulin glargine titrated to target in patients with type 2 diabetes over 84 weeks. Diabetes Care 2012;35:683-9.

8. Holman RR, Farmer AJ, Davies MJ, et al. Three-year efficacy of complex insulin regimens in type 2 diabetes. N Engl J Med 2009;361:1736-47.

9. Buse JB, Rosenstock J, Sesti G, et al.; LEAD6- Study Group. Liraglutide once a day versus exenatide twice a day for type 2 diabetes: a 26-week randomised, parallel-group, multinational, open-label trial (LEAD-6). Lancet 2009;374:39-47.

L'auteur déclare participer ou avoir participé à des interventions ponctuelles pour Sanofi Aventis et avoir été pris en charge lors de congrès par AstraZeneca.

Nouvelles insulines analogues à longue durée d'action

Par **Marine Halbron,** service de diabétologie, pôle cardio-métabolisme, institut E3M, GHU Pitié-Salpêtrière, 75013 Paris.
marine.halbron@psl.aphp.fr

L'insuline découverte en 1921 a été la première hormone à être produite à grande échelle grâce à la technologie de l'ADN recombiné. Plus récemment, sa structure a été modifiée pour obtenir les propriétés recherchées en thérapeutique : durée d'action prolongée, cinétique plus reproductible et absence de pic. Certaines insulines non encore commercialisées possèdent ces propriétés.

→ Insuline dégludec (Tresiba, Novo Nordisk)

Obtenue par délétion d'un acide aminé sur la chaîne bêta et ajout d'un acide gras à 16 carbones, elle a un profil pharmacocinétique plus plat et stable et une durée d'action accrue (demi-vie : 25 heures), par rapport aux insulines existantes. Elle a une affinité faible pour le récepteur IGF1 (*Insulin-like Growth Factor 1*, impliqué dans de nombreux types de cancers) et un rapport effet métabolique/effet mitogénique favorable. Elle sera disponible sous 2 concentrations : 100 et 200 unités/mL.

Elle a été comparée à la glargine, en étant administrée soit à des horaires variables dans la journée, soit avec des intervalles entre 2 injections allant de 8 à 40 heures, soit seulement 3 fois par semaine.

Dans tous les cas, sauf dans le dernier, dégludec s'est révélée aussi efficace que l'insuline glargine sur l'HbA1c dans le diabète de type 2.

Grâce à sa longue durée d'action, les patients pourraient réaliser leurs injections à des horaires variables, synonymes de flexibilité et meilleure qualité de vie.

Les hypoglycémies nocturnes ont été significativement moins nombreuses sous dégludec que sous glargine. Cela a également été retrouvé chez les diabétiques de type 1.[1]

Cette insuline peut être associée dans le même stylo à un analogue rapide : un essai a montré que le mélange dégludec 70 % + insuline aspart 30 % permet d'obtenir une efficacité comparable à celle de Novomix 30 (30 % d'analogue rapide + 70 % d'aspartate protamine, au profil d'action proche de celui de la NPH) avec moins d'hypoglycémies.

Dégludec peut aussi être associée à un analogue du GLP-1 (liraglutide, Victoza) en combinaison fixe, dans le même stylo. Lors d'un essai réalisé chez des diabétiques de type 2 encore insuffisamment équilibrés malgré insulinothérapie basale et traitement oral maximal, le mélange dégludec + liraglutide a permis d'abaisser le taux d'HbA1c de 1,9 et d'entraîner une perte de poids d'environ 3 kg.[2]

Cependant, une méta-analyse ayant montré une augmentation significative de survenue d'événements cardiovasculaires sous Tresiba (HR : 1,67 ; IC 1,01-2,75), la FDA a demandé aux laboratoires Novo Nordisk de réaliser des études de sécurité supplémentaires avant d'approuver sa mise sur le marché. Les autorités européennes ont, elles, donné une AMM à cette nouvelle insuline.

→ Glargine U300 (Sanofi)

Elle est concentrée à 300 unités/mL au lieu de 100 unités/mL comme toutes les autres insulines sur le marché. C'est une approche nouvelle dans le développement des insulines analogues. L'U300 forme un dépôt sous-cutané plus compact avec une surface de contact réduite, ce qui permettrait une libération plus progressive et plus prolongée que celle de la glargine 100. Dans les essais, l'U300 est aussi efficace, entraîne significativement moins d'hypoglycémies sévères et d'hypoglycémies nocturnes (– 20 %) et induit une moindre prise de poids que la glargine 100 chez des diabétiques de type 2 sous ADO (hors sulfamides).[3]

→ Insuline biosimilaire (Eli Lilly)

L'Agence européenne du médicament a donné récemment l'autorisation de mise sur le marché à Abasria, première insuline biosimilaire de l'insuline glargine qui devrait être commercialisée prochainement à un prix 20 à 30 % inférieur à celui de la glargine. Selon l'EMA, cette insuline a un profil de qualité, sécurité et efficacité comparable à celui de Lantus.

→ Conclusion

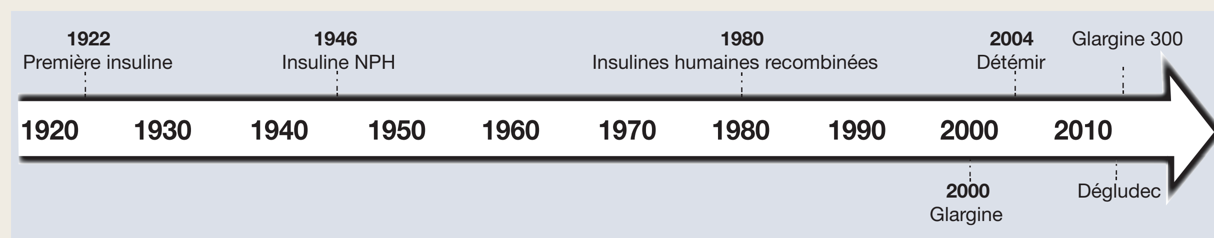
Les nouvelles insulines analogues offrent une efficacité comparable à celle des anciennes mais avec globalement moins d'hypoglycémies et une meilleure reproductibilité d'action et de cinétique chez un même patient.

Références

1. Maiorino MI, Petrizzo M, Capuano A, Giugliano D, Esposito K. The development of new basal insulins: is there any clinical advantage with their use in type 2 diabetes ? Exp Opin Biol Ther 2014;14:799-808.

2. Buse JB, Vilsbøll T, Thurman J, et al.; NN9068-3912 (DUAL-II) Trial Investigators. Contribution of liraglutide in the fixed-ratio combination of insulin degludec and liraglutide (IDegLira). Diabetes care 2014;37:2926-33.

3. Yki-Järvinen H, Bergenstal R, Ziemen M, et al.; EDITION 2 Study Investigators. New insulin glargine 300 units/mL versus glargine 100 units/mL in people with type 2 diabetes using oral agents and basal insulin: glucose control and hypoglycemia in a 6-month randomized controlled trial (EDITION 2). Diabetes Care 2014;37:3235-43.



LA TRIBUNE

de **Jean-Yves Nau***

Maigrir ou pas avec Mysimba ?

C'est le nom que l'on s'apprête à donner, dans l'Union européenne, à une peu banale association de naltrexone (8 mg) et de bupropion (ou amfébutamone, 90 mg), à libération prolongée, une spécialité à visée amaigrissante commercialisée sous le nom de Contrave dans le reste du monde.

Mi-décembre le Comité des médicaments à usage humain (CHMP) de l'Agence européenne des médicaments (EMA) a annoncé sa décision d'en recommander l'AMM (l'Ansm ayant voté contre).[1] Élaborée par le laboratoire américain Orexigen Therapeutics (spécialisé dans le traitement médicamenteux de l'obésité et du surpoids), Mysimba a été autorisée en septembre dernier par la FDA après quelques années d'hésitation concernant de possibles risques cardiovasculaires.

A priori, l'association peut surprendre. D'une part, la naltrexone, indiquée en soutien dans le maintien de l'abstinence chez les patients alcoolodépendants, en complément d'un suivi psychologique et dans le sevrage aux opiacés. D'autre part, le bupropion, proposé pour *« aider à arrêter de fumer, lorsque l'on est accompagné d'un soutien de la motivation à l'arrêt du tabac comme par exemple le fait de participer à un programme de sevrage tabagique »*. Au final, une spécialité qui serait préconisée au sein d'une prise en charge du poids chez les adultes ayant un indice de masse corporelle (IMC) ≥ 30 kg/m² ou compris entre 27 et 30 kg/m² avec une ou plusieurs comorbidités comme un diabète de type 2, une dyslipidémie ou une hypertension artérielle. Traitement à interrompre au bout de 16 semaines si une baisse minimale de 5 % du poids n'a pas été obtenue.

Ses effets indésirables (nausée, constipation, vomissement, vertiges, sécheresse de la bouche) n'ont pas été de nature à modifier la conclusion de l'EMA quant à son estimation favorable du rapport bénéfices-risques. L'EMA souligne toutefois la nécessité de mettre en place un suivi de pharmacovigilance post-AMM.

Cette décision de l'Agence européenne a aussitôt suscité l'ire des responsables du mensuel *Prescrire* qui voient là *« une régression majeure pour la sécurité des patients en Europe »*. *« L'amfébutamone est un médicament de structure amphétaminique, de même que l'amfépramone,* rappelle le mensuel. *En 2000, l'EMA a retiré l'AMM de plusieurs coupe-faim ayant un mécanisme d'action similaire à celui de l'amfépramone (clobenzorex, dexfenfluramine, fenfluramine, fenproporex, etc.), au nom de la protection de la santé publique. En 2009, la sibutramine (Sibutral), un coupe-faim chimiquement apparenté aux amphétamines, a lui aussi été retiré du marché par l'EMA en raison d'effets indésirables graves et disproportionnés. »* En 2010, le benfluorex (Mediator) avait à son tour été interdit dans l'ensemble de l'Union européenne.



Comment, dès lors, ne pas s'interroger sur la cohérence du feu vert donné par le CHMP à ce coupe-faim ? *« Une perte de poids de quelques kilos obtenue avec un médicament ne saurait à elle seule justifier d'exposer les patients obèses ou simplement en surpoids à un risque disproportionné d'effets indésirables, et ce d'autant moins que les kilos perdus sont très souvent repris dans les mois qui suivent l'arrêt du traitement. »*

Prescrire appelle les représentants nationaux des agences du médicament *« à fermement défendre la sécurité des patients »*. Les États membres opposés à cette recommandation peuvent en effet encore exiger un arbitrage par la Commission européenne et convoquer une réunion spécifique. Enfin, celle-ci a la possibilité de décider de ne pas suivre la recommandation du CHMP.

Quelle sera la politique du gouvernement français à l'échelon de la Commission ? Que comptera la voix de la France dans ces enceintes ? Et si la commercialisation de Mysimba devait s'imposer sur le territoire français, quelles seraient les mesures d'encadrement réglementaire pour réduire au mieux les risques sanitaires ? ●

1. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion_-_Initial_authorisation/human/003687/WC500179589.pdf

* Jean-Yves Nau est journaliste, chroniqueur médical sur Slate.fr et auteur du blog Journalisme et santé publique jeanyvesnau.com

Par **Mikael Guedj***

Chirurgie réfractive

Une voie vers l'indépendance en lentilles et en lunettes.

La rubrique *Focus* a rarement aussi bien porté son nom : en chirurgie réfractive, nous ne faisons que refocaliser la lumière. Car c'est l'imprécision de focalisation des rayons lumineux captés par l'œil en tant que système optique qui est directement responsable des défauts de la vision ou amétropies (myopie, hypermétropie, astigmatisme et presbytie).
Cette chirurgie, dont le but est de corriger ces erreurs de réfraction, repose sur la sculpture du profil cornéen par un faisceau laser pour modifier ses propriétés optiques. Elle comprend le LASIK (*Laser Assisted In Situ Keratomileusis*, c'est à dire littéralement remodelage [*mileusis*] de la cornée [*kerato*] en son sein [*in situ*] par laser), le laser de surface (ou PKR pour photokératectomie réfractive) ainsi que ses dérivés (LASEK et épi-LASIK). Sa définition peut même s'étendre à certaines chirurgies du cristallin à visée réfractive (implants toriques ou multifocaux) ou à la pose d'implants intraoculaires précristalliniens (implants phaques) dépassant le cadre de cet article court.

Bilan préopératoire et sélection des patients

Tous les yeux ne sont pas opérables. Un bilan rigoureux lors de la première consultation ophtalmologique est indispensable et doit comprendre les éléments suivants :
- mesure de la réfraction et de l'acuité visuelle ;
- examen à la lampe à fente : recherche d'anomalie de la surface oculaire (sécheresse notamment) et d'éventuelles pathologies associées (cataracte, maculopathie) compromettant le succès de la chirurgie ;
- topographie cornéenne d'élévation : essentielle pour vérifier l'absence de contre-indication opératoire (hantise du kératocône, maladie évolutive déformant la cornée) et pour choisir la technique chirurgicale. Cet examen combine des cartographies d'élévation antérieure et postérieure de la cornée, de courbure (kératométrie) et d'épaisseur (pachymétrie) ;
- parfois complétée par l'étude de la résistance biomécanique de la cornée (ORA) ;
- aberrométrie : recueil du front d'onde et analyse de la qualité optique (stigmatisme, détection des aberrations optiques de haut degré), diamètre pupillaire.

Ainsi, le bon candidat à la chirurgie est un adulte majeur, sans maladie ophtalmologique ni amblyopie, motivé pour une indépendance en lunettes ou en lentilles, et dont l'amétropie n'évolue plus depuis au minimum 1 an. Il n'est donc pas recommandé d'opérer les patients trop jeunes (âge < 20-25 ans) dont la myopie n'est souvent pas encore stabilisée. La cornée doit être suffisamment épaisse (d'autant plus que l'amétropie à corriger est importante) et régulière (sur la topographie) pour tolérer une chirurgie. C'est la première consultation qui permet de poser ou non l'indication en sélectionnant les bons candidats et en écartant les sujets à risque.

Choix de la technique

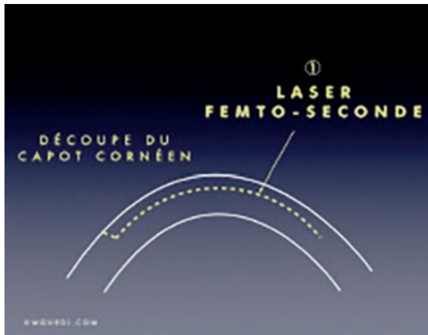
Lasik ou laser de surface ? (tableau). Cela dépend du degré d'amétropie, de l'aspect topographique de la cornée, de l'âge et du mode de vie du patient, de ses préférences... Dans tous les cas, le principe est de retirer par rayonnement laser une épaisseur tissulaire choisie de stroma cornéen (tissu collagène résistant), proportionnelle au degré de correction à apporter (plus une myopie est forte, plus l'ablation tissulaire – ou photoablation – sera importante). Dans la chirurgie de la myopie, la photoablation cornéenne est

TABLEAU	Lasik	Laser de surface
Indications	Myopie (jusqu'à 10 dioptries environ) Hypermétropie (jusqu'à 4-5 dioptries) Astigmatisme (jusqu'à 4 dioptries) Presbytie (selon amétropie associée et exigence visuelle du patient)	Myopie (jusqu'à 5-6 dioptries environ) Hypermétropie (jusqu'à 3-4 dioptries) Astigmatisme (jusqu'à 2-3 dioptries) Presbytie (selon amétropie associée et exigence visuelle du patient)
Contre-indications	Cornées trop irrégulières (topographie à risque) ou trop fines pour l'amétropie du patient. Sécheresse oculaire avérée Pathologie oculaire évolutive. Amblyopie. Amétropie évolutive. Pratique de sports violents (risque de déplacement de capot)	Cornées trop irrégulières (topographie à risque) ou trop fines pour l'amétropie du patient. Sécheresse oculaire avérée. Pathologie oculaire évolutive. Amblyopie Amétropie évolutive
Efficacité	Équivalente pour les indications d'amétropie faible à moyenne	
Douleurs	Indolore	Douleurs 24-48 heures
Récupération visuelle optimale	Rapide (< 48 h)	Plus longue (quelques jours)
Risques	Déplacement postopératoire possible du capot en cas de traumatisme. Technique plus invasive	Pas de capot Technique moins invasive
Effets secondaires	Sécheresse ++ Halos nocturnes	Sécheresse Halos nocturnes

* Service d'ophtalmologie, Hôtel-Dieu, Paris ; Université Paris-Descartes ; Centre de Recherches Interdisciplinaires.

L'ESSENTIEL

- **Première consultation :** pose l'indication opératoire et exclut les candidats à risque.
- **Cas idéal :** adulte jeune (mais pas trop), amétropie faible à modérée, stable, sans pathologie ni sécheresse oculaire associée.
- **Chirurgie et suites :** 20 minutes pour les 2 yeux, opérés le même jour, anesthésie topique. Récupération visuelle : 24 heures à quelques jours. Éviter piscine et exposition solaire le mois suivant.
- **Effets secondaires :** sécheresse oculaire, halos lumineux nocturnes.



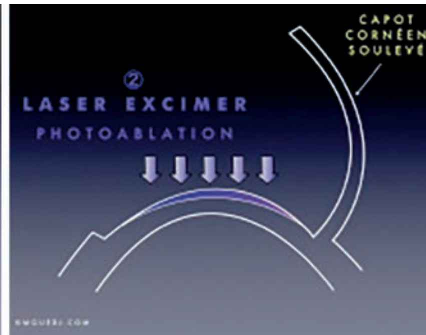


Fig. 1 – Les 2 temps de la photoablation en profondeur du Lasik.

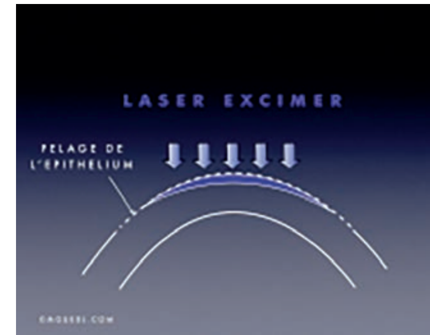


Fig. 2 – Photoablation de surface lors d'une PKR, après pelage de l'épithélium.

centrale (fig. 1 et 2). Pour l'hypermétropie elle est périphérique (pour « bomber » la partie centrale). Dans le cas d'un astigmatisme, elle prédomine en regard du méridien le plus plat (pour le cambrer conformément au méridien opposé). Enfin, la presbytie, cas à part, nécessite de s'adapter au défaut réfractif sous-jacent, aux exigences de chaque patient et de choisir parmi une gamme de techniques très variées (Lasik, inlays intracornéens, implants cristalliniens multifocaux) pour une solution parfois plus personnalisée que la seule emmétropisation.

Le Lasik sculpte la cornée en profondeur (dans son épaisseur) débutant par la découpe d'un capot cornéen superficiel, soulevé puis repositionné en fin de chirurgie. De 100 à 120 µ d'épaisseur, il comprend l'épithélium (les 50 µ les plus externes) et la partie la plus antérieure du stroma cornéen. La découpe est faite par un laser à impulsions ultra-brèves dit femto-seconde (1 fs = 10^{-15} s). Le capot est ensuite soulevé pour permettre à un second laser, dit excimer (rayonnement UV à 193 nm), de pratiquer le traitement photoablatif et retirer la quantité souhaitée de stroma.

Le laser de surface utilise le seul laser excimer pour une photoablation en surface du stroma (contrairement au Lasik où elle est faite en profondeur) sans découpe préalable de capot cornéen, après pelage simple de l'épithélium.

Suites opératoires et effets secondaires

Le Lasik a le double avantage d'être indolore dans ses suites opératoires immédiates (au plus quelques picotements) et de permettre une récupération visuelle rapide (vision nette habituellement dès le lendemain, après un flou transitoire postopératoire).

À l'inverse, avec le laser de surface, la cicatrisation est plus longue (liée au temps de repousse de l'épithélium cornéen). Conséquences : douleurs dans les 24 premières heures (limitées toutefois par la prise d'antalgiques, l'obscurité environnante et le maintien pendant quelques jours de lentilles à visée antalgique) et récupération d'une acuité visuelle parfaite plus longue que pour le Lasik (7 à 15 j).

En revanche, c'est une technique moins invasive (absence de capot) pouvant être préférée au Lasik – voire la seule indiquée – en cas d'irrégularité topographique, d'asymétrie de cambrure ou de finesse cornéenne trop importante pour la découpe d'un capot. Enfin, le déplacement de ce dernier est toujours possible en cas de traumatisme sur un œil opéré, même des années après la chirurgie, ce qui rend la PKR préférable chez les patients pratiquant un sport violent (boxe, rugby...).

Effets secondaires : dominés par la sécheresse oculaire et la perception de halos lumineux nocturnes. Très variable selon le ressenti individuel des patients et les antécédents de symptômes d'œil sec, amenant parfois à préférer le laser de surface au Lasik, la sécheresse oculaire est quasi-constante dans les premiers temps postopératoires, pouvant durer plusieurs semaines à plusieurs mois. L'instillation régulière d'agents mouillants (larmes artificielles) est généralement suffisante pour soulager la gêne et améliorer l'état de la surface oculaire.

Liés à la réfraction différente des rayons lumineux périphériques de celle des rayons centraux – responsable d'aberration sphérique positive –, les halos lumineux sont proportionnels au degré de correction myopique à traiter. Ces halos (impression de léger dédoublement d'image autour des sources lumineuses à l'obscurité, lorsque la pupille est dilatée) n'empêchent toutefois pas la conduite automobile nocturne et sont le plus souvent rapidement tolérés. ●

POUR EN SAVOIR PLUS

– Farjo AA, Sugar A, Schallhorn SC, et al. Femtosecond lasers for LASIK flap creation: a report by the American Academy of Ophthalmology. Ophthalmology 2013;120:e5-e20.
– Barsam A, Allan BD. Excimer laser refractive surgery versus phakic intraocular lenses for the correction of moderate to high myopia. Cochrane Database Syst Rev 2014;6:CD007679.
– Torricelli AA, Bechara SJ, Wilson SE. Screening of refractive surgery candidates for LASIK and PRK. Cornea 2014;33:1051-5.
– www.mguedj.com.

L'auteur déclare n'avoir aucun lien d'intérêts.

Par **Astrid Lièvre***

Plusieurs cancers du côlon ?

Leur caractérisation moléculaire et leur stadification permet d'affiner le traitement.

Avec 40 000 nouveaux cas par an en France, le cancer colorectal (CCR) est très fréquent (le 2e chez la femme et le 3e chez l'homme). C'est la 2e cause de mortalité par cancer (environ 17 400 décès par an). Si la majorité des CCR sont, sur le plan histologique, des adénocarcinomes, il en existe néanmoins plusieurs types, en fonction du contexte familial et génétique ainsi que du stade et des caractéristiques moléculaires, tous ces paramètres étant déterminants pour la prise en charge.

Génétique

La grande majorité des CCR (95 %) sont « sporadiques ». Les CCR « héréditaires », survenant dans un contexte de prédisposition génétique majeure, sont plus rares (5 %). Le syndrome de Lynch et la polypose adénomateuse familiale (PAF) sont les syndromes de prédisposition les plus fréquents. Ils sont associés à un risque cumulé majeur d'être atteint d'un CCR (100 % dans la PAF et 40-50 % dans le syndrome de Lynch) et, chez les patients ayant déjà eu un CCR, d'en faire un second. Le risque de cancer non colorectal (tumeur de l'endomètre, urothéliale, de l'intestin grêle, estomac, ovaire... dans le syndrome de Lynch et tumeurs cérébrales, thyroïdienne ou pancréatique dans la PAF) ou d'autres pathologies non tumorales est également accru (ostéomes, lésions dermatologiques, hypertrophie pigmentaire de la rétine, polypes glandulokystiques gastriques dans la PAF).

Le diagnostic de la prédisposition génétique au CCR repose sur un test (prélèvement sanguin) permettant d'identifier la mutation en cause. Les situations suivantes sont à risque et imposent d'adresser le patient en consultation oncogénétique : phénotype tumoral caractéristique et rare (*p. ex. :* polypose rectocolique en endoscopie, faisant évoquer une PAF), jeune âge au diagnostic (< 50 ans), agrégation familiale d'un même type de cancer ou de tumeurs génétiquement associées (appartenant au même syndrome héréditaire comme celles du spectre de Lynch précisées plus haut) dans une même branche parentale, atteintes multiples synchrones ou métachrones chez un même individu, profil moléculaire évocateur (*p. ex.,* instabilité des microsatellites avant 50 ans).

L'identification d'un syndrome de prédisposition chez un patient ayant un CCR permet de proposer une prise en charge et un suivi adaptés, dont l'utilité a été démontrée : surveillance endoscopique colorectale et gynécologique, colectomie ou hystérectomie dans le syndrome de Lynch.

Enfin, le dépistage des apparentés au 1er degré indemnes à risque est proposé (test génétique pour déterminer s'ils sont porteurs ou non de la mutation identifiée chez le cas index), pour mettre en place un suivi et un traitement adéquats : endoscopie digestive annuelle dès l'âge de 12 à 15 ans et colectomie vers 20 ans chez les sujets porteurs d'une mutation APC dans la PAF, endoscopie colorectale et gynécologique dans le syndrome de Lynch.

Stade tumoral

Il conditionne le pronostic et la prise en charge (tableau).

En France, environ 50 % des CCR sont diagnostiqués à un stade précoce (I ou II) et sont guéris en grande majorité grâce à la chirurgie colorectale seule. Entre 20 et 25 % sont découverts à un stade III et relèvent d'une chirurgie colorectale complétée d'une chimiothérapie adjuvante à base de 5-fluorouracile (5-FU) + oxaliplatine (qui diminue le risque de rechute et augmente le taux de guérison).[1] Malgré ces traitements, entre 20 et 30 % de ces cancers localisés récidivent sous forme métastatique. Enfin, 25 % sont métastatiques au diagnostic (stade IV). Par conséquent, environ la moitié des patients ont des métastases d'emblée (synchrones) ou secondairement (métachrones), au cours de leur maladie.

TABLEAU STADE, CLASSIFICATION TNM DES CCR ET TRAITEMENT

Stade	TNM	Situation clinique	Traitement
0	pTis N0 M0		Exérèse endoscopique ou chirurgicale de la tumeur
I	pT1-1 N0 M0		Exérèse chirurgicale
II	pT3-4 N0 M0		Exérèse chirurgicale ± chimiothérapie adjuvante en cas de facteurs de mauvais pronostic
III	Tout T N1-2 M0		Exérèse chirurgicale + chimiothérapie adjuvante (5-FU + oxaliplatine)
IV	Tout T, tout N M1	Métastases résécables d'emblée	Exérèse chirurgicale complète des métastases (± radiofréquence) encadrée par une chimiothérapie péri-opératoire (5-FU + oxaliplatine)
		Métastases potentiellement résécables	Chimiothérapie combinée ± thérapie ciblée puis rediscussion en RCP pour chirurgie secondaire des métastases si possible, sinon poursuite de la chimiothérapie
		Métastases clairement non résécables	Chimiothérapie ± thérapie ciblée Traitement symptomatique

T : envahissement tumoral au niveau de la paroi rectocolique (Tis : intra-épithéliale ou intra-muqueux, T1 : sous-muqueuse ; T2 : musculeuse ; T3 : sous-séreuse ; T4 : péritoine ou organe du voisinage).
N : envahissement ganglionnaire (N0 : pas de métastase ganglionnaire ; N1 : 1 à 3 ganglions envahis ou dépôts tumoraux « satellites » dans la sous-séreuse en l'absence d'envahissement ganglionnaire ; N2 : ≥ 4 ganglions envahis).
M : envahissement métastatique à distance (M0 : pas de métastase à distance ; M1 : métastase[s] à distance).

* Institut Curie, hôpital René-Huguenin, département d'oncologie médicale, Saint-Cloud ; université de Versailles Saint-Quentin-en-Yvelines.
astrid.lievre@curie.fr

L'ESSENTIEL

- ➜ **5 % des CCR sont héréditaires** et relèvent d'une prise en charge spécifique et d'une surveillance particulière du malade et des apparentés.
- ➜ **En cas de cancer métastatique,** la résection des métastases (si possible) améliore de façon très significative la survie des patients.
- ➜ **Les CCR de stade II** avec une instabilité des microsatellites sont de bon pronostic et ne doivent pas recevoir de chimiothérapie adjuvante.
- ➜ **Les mutations de RAS** (*KRAS* ou *NRAS*) contre-indiquent les anti-EGFR en situation métastatique.

Peut-on les reséquer ? C'est la première et principale question qui doit être discutée en réunion de concertation pluridisciplinaire. En effet, lorsqu'elle est possible, l'exérèse complète des métastases est associée à une amélioration significative de la survie et, parfois (rarement), à une guérison.[2]

Trois cas de figure (tableau) : métastases résécables d'emblée ; potentiellement résécables en cas de bonne réponse au traitement ; clairement non résécables (nombreuses, inaccessibles à une chirurgie, multiples sites métastatiques). Outre ce paramètre, la stratégie thérapeutique dépend également d'autres caractéristiques de la tumeur (symptomatique, phénotype moléculaire…) et du patient (état général, comorbidités, paramètres biologiques, âge, profession, désirs…).

Caractéristiques moléculaires

Différentes voies de signalisation intracellulaire sont impliquées dans la carcinogenèse colorectale : la voie TP53, dont l'altération conduit à un défaut des fonctions de « gardien du génome » de la protéine p53, la voie Wnt (APC/β-caténine), celles du TGFβ (*Tumor Growth Factor β*) et de l'EGF (*Epidermal Growth Factor*). Le récepteur de l'EGF (EGFR) est en amont de 2 voies très fréquemment altérées dans les CCR : RAS/MAPK et PI3K/AKT (figure). On distingue 2 grands mécanismes d'oncogenèse :

- instabilité chromosomique, observée dans 85 % des CCR sporadiques et 100 % des PAF, caractérisée par des pertes alléliques et des mutations fréquentes de gènes « suppresseurs de tumeur » ;
- instabilité des microsatellites, observée dans 15 % des CCR sporadiques et 100 % des CCR liés au syndrome de Lynch : un défaut de réparation de l'ADN est responsable de la survenue de mutations secondaires au niveau de séquences répétées du génome, aux conséquences délétères si elles se situent dans des régions codantes de l'ADN.

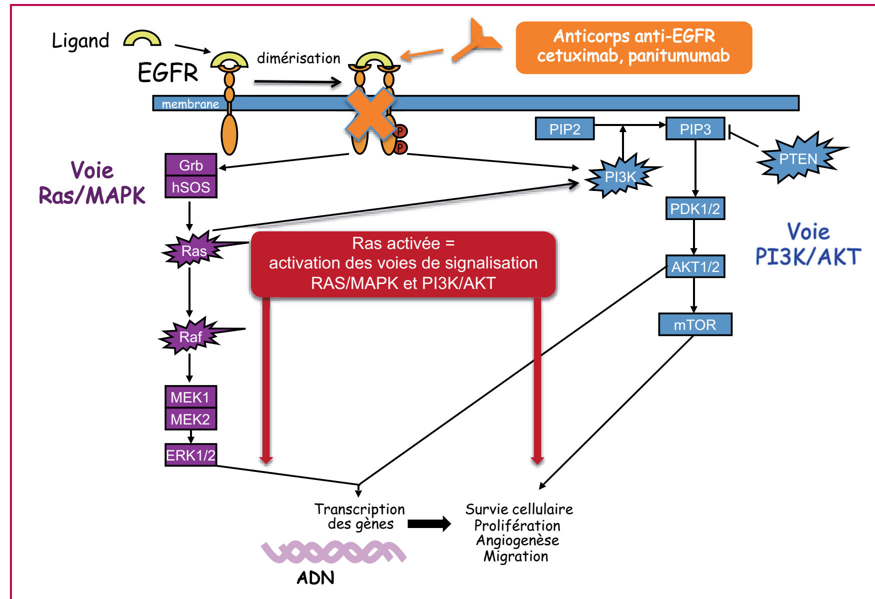


Figure – **Mécanisme d'action des anti-EGFR :** fixation de l'anticorps à la partie extramembranaire de l'EGFR, empêchant ainsi sa dimérisation, et donc l'activation des voies RAS/MAPK en aval. **Mutations du gène *KRAS*** (en rouge) : responsables, en aval de l'EGFR, d'une activation des voies RAS/MAPK et PI3K/AKT totalement indépendante de la fixation du ligand au récepteur, elles empêchent les anti-EGFR d'exercer leur action inhibitrice conférant une résistance de la tumeur à ces derniers.

Certaines de ces altérations génétiques influent sur la réponse aux traitements.

Les CCR avec instabilité des microsatellites, dits MSI (*Microsatellite Instability*), sont de bon pronostic, quel que soit le stade tumoral (en particulier stades II et III opérés). Ils ne sont pas sensibles à la chimiothérapie par 5-FU.[3] L'impact clinique du statut MSI concerne surtout les CCR opérés de stade II, pour lesquels l'intérêt d'une chimiothérapie adjuvante (par 5-FU ± oxaliplatine) n'est pas démontré de manière formelle et peut se discuter en cas de facteurs de mauvais pronostic (elle n'est donc pas recommandée si le CCR a un statut MSI).[1]

Une mutation somatique des gènes *RAS* (*KRAS* ou *NRAS*) est retrouvé dans environ 50 % des CCR. La protéine RAS mutée est responsable d'une activation constitutive de la voie RAS/MAPK située en aval de l'EGFR (et donc indépendante de la fixation du ligand au récepteur). Ces mutations confèrent ainsi une résistance aux anticorps anti-EGFR utilisés dans le traitement du CCR métastatique (figure).[4]

Une mutation de *BRAF* (5 à 10 % des CCR), est un facteur de très mauvais pronostic en cas de maladie métastatique, quels que soient les traitements standard reçus. Une association de plusieurs chimiothérapies et d'une thérapie ciblée antiangiogénique (5-FU, oxaliplatine, irinotécan et bévacizumab) pourrait se justifier dans ces tumeurs particulièrement agressives et pour lesquelles aucun traitement ciblé n'a démontré, à ce jour, un réel intérêt.[5] ●

RÉFÉRENCES

1. Thésaurus national de cancérologie digestive. http://www.tncd.org
2. Adam R, et al. Patients with initially unresectable colorectal liver metastases: is there a possibility of cure? J Clin Oncol 2009;27:1829-35.
3. Sargent DJ, et al. Defective mismatch repair as a predictive marker for lack of efficacy of fluorouracil-based adjuvant therapy in colon cancer. J Clin Oncol 2010;28:3219-26.
4. Douillard JY, et al. Panitumumab-FOLFOX4 treatment and RAS mutations in colorectal cancer. N Engl J Med 2013;369:1023-34.
5. Loupakis F, et al. FOLFOXIRI plus bevacizumab as first-line treatment in BRAF mutant metastatic colorectal cancer. Eur J Cancer 2014;50:57-63.

L'auteur déclare participer ou avoir participé à des interventions ponctuelles pour Merck Serono et Amgen.

Par **Rahmeth Radjack, Marie Rose Moro,**
Maison de Solenn, hôpital Cochin, AP-HP,
75015 Paris.
rahmeth.radjack@cch.aphp.fr

Problèmes transculturels en pédopsychiatrie

Mieux comprendre et soigner les migrants.

La clinique transculturelle en pédopsychiatrie concerne les familles migrantes de première et de deuxième génération, quel que soit le degré d'acculturation.*
Chez l'enfant, les conséquences psychiques de la migration se révèlent le plus souvent lors de trois périodes :[1]
– en périnatal où mère et bébé doivent s'adapter l'un à l'autre dans un contexte migratoire ;
– lors des grands apprentissages scolaires : pour la première fois, l'enfant s'inscrit dans la société d'accueil ;
– à l'adolescence, lorsque se posent les questionnements sur la filiation et les affiliations pour construire son identité entre les deux cultures d'appartenance.

À ces trois temps, l'enfant est à risque de vulnérabilité, voire de psychopathologie, lié à la traversée difficile entre deux mondes.

Impact sur la relation mère-bébé

La migration, d'autant plus qu'elle est récente et que le couple est isolé, induit une rupture brutale avec les repères antérieurs. Les parents ne peuvent présenter « le monde à petites doses » à l'enfant, comme le décrit Winnicott,[2] puisqu'il s'agit d'un univers dont ils ne connaissent pas encore les codes, et qui ne paraît plus « *secure* ». La mère est alors déstabilisée dans la manière de s'occuper et de se représenter son enfant, lequel est parfois perçu comme un étranger à son monde. La migration entraîne aussi une carence d'étayage de par l'absence des mères, co-mères, sœurs, belles-sœurs, des rituels et mesures protectrices – étayage pourtant primordial dans cette période à la fois initiatique et de fragilité qu'est la première grossesse. Ces facteurs de vulnérabilité peuvent se répercuter sur l'harmonie des interactions mère-bébé. Toutefois, il faut être vigilant au risque de malentendus liés aux techniques de maternage qui diffèrent d'une culture à l'autre. Dans certaines sociétés, les interactions motrices et tactiles par les massages priment sur les interactions verbales et visuelles. Il y a mille et une manières de s'occuper des bébés, et nous gagnons à mettre en valeur les compétences de ces parents, qui parfois doutent d'eux-mêmes face à des styles de parentalité différents.

Mutisme extrafamilial

L'entrée en maternelle confronte l'enfant au risque de clivage entre le monde du dehors (l'école, le français, la culture française, les institutions) et celui du dedans, tel qu'il est transmis par les parents (la maison, la famille, la langue maternelle, là où s'expriment librement les codes culturels des parents). Si l'enfant doté d'une estime de soi suffisante peut faire l'expérience du multiple, d'autres manifestent un blocage par un mutisme sélectif extrafamilial. L'enfant parle dans son environnement familial mais devient muet sitôt qu'il en est sorti. En vérité, il est potentiellement capable de maîtriser deux langues et il n'a pas de retard de langage constitutionnel. Mais il ne se sent en sécurité pour s'exprimer qu'au sein de son foyer. On retrouve souvent dans l'histoire des parents de patients mutiques une dimension traumatique avant, pendant et après le voyage migratoire. Les événements douloureux parfois refoulés sont réactivés lors de l'exode. Par ailleurs, ils expérimentent une coexistence en eux des 2 univers culturels parfois présentés comme inconciliables et radicalement opposés.[3]
Le risque de mise en place de processus psychiques défensifs de type clivage est considérable chez les migrants. Ce clivage se transmet à leurs enfants ou du moins les agite.

Questions identitaires à l'adolescence

La structuration sur ce mode clivant peut mettre à mal le processus de construction identitaire à l'adolescence. Selon Metraux, seuls quatre rapports au métissage culturel s'offrent à cet âge :[4]
– l'assimilation de la société d'accueil, en oubliant les savoirs ancestraux légués par les aïeux, au prix d'une distance affective avec les parents ;
– l'enfermement dans la culture d'origine, sans assimiler celle du pays d'accueil ;
– l'intégration créatrice : rester soi-même tout en devenant autre, qui s'avère être le compromis le plus protecteur sur le plan psychique ;

* *L'acculturation est l'ensemble des phénomènes qui résultent d'un contact conntinu et direct entre des groupes d'individus de cultures différentes et qui entraîne des modifications dans les modèles culturels initiaux de l'un ou des deux groupes. À l'extrême, l'acculturation devient assimilation (disparition totale de la culture d'un groupe qui assimile et intériorise celle de l'autre groupe avec lequel il est en contact).*

L'ESSENTIEL

➜ **Trois périodes de vulnérabilité psychique** chez les migrants : interactions précoces, entrée dans les apprentissages et adolescence. Ces sont des étapes d'affiliations au pays d'accueil.

➜ **Prendre en compte les représentations culturelles** le médecin d'une maladie facilite le lien avec la famille et la prise en charge.

➜ **Une bonne évaluation pédopsychiatrique en situation transculturelle** ne peut se faire sans l'aide d'un interprète.

– le rejet des deux modèles : perdre l'affiliation à la culture d'origine, sans accepter celle d'accueil, choix par défaut lorsqu'il y a incapacité à lier les deux univers d'appartenance. Là le risque est de rechercher un néo-groupe, c'est-à-dire d'adhérer à un groupe de jeunes qui a ses propres codes, son langage et un guide auquel ils peuvent s'identifier. La figure identificatoire forte qu'est le père est en effet souvent mise à mal par la migration. En cause un vécu de dévalorisation de ce qu'ils veulent transmettre, et l'inversion des rôles (l'adolescent maîtrise mieux que ses parents les codes de la société d'accueil).

Les addictions, le religieux, ou encore la maladie psychique peuvent aussi être cette autre affiliation. L'anorexie mentale peut ainsi survenir dans un contexte migratoire. Elle pourrait s'apparenter à une pathologie liée à l'acculturation, dans le sens où elle serait le stigmate d'un *culture clash*. Les enfants de migrants en difficulté dans leur construction identitaire, partagés entre 2 univers, exprimeraient leur souffrance au travers de certains objets de la société d'accueil, tels que les idéaux de minceur..

Impact de l'exil

Beaucoup de familles parviennent en France après un parcours d'exil, marqué par des deuils multiples et un déracinement particulièrement douloureux pour celles qui fuient un pays en guerre. Il faut alors considérer les facteurs traumatiques qui touchent directement les enfants, et/ou l'impact du traumatisme des parents sur ces enfants. On a longtemps considéré à tort l'enfant comme protégé de ses effets par son immaturité et sa capacité à oublier. On observe en vérité aussi des troubles post-traumatiques sévères, d'autant qu'ils interviennent à des moments de construction de la personnalité en devenir.

Représentation de la maladie psychique

La psyché est la même pour tous sans hiérarchie des représentations et valeurs, mais les manifestations cliniques ou symptômes peuvent diverger d'une culture à l'autre. Les représentations concernant la maladie sont issues de ce codage culturel. Si le praticien les fait émerger, alors elles peuvent faciliter l'alliance thérapeutique. Citons l'exemple des troubles autistiques, qui s'expliquent par une cause médicale d'une part, mais qui peuvent revêtir aussi un sens culturel, l'un n'excluant pas l'autre.

Il n'est pas rare d'entendre évoquer dans nos consultations** la théorie anthropologique de l'enfant singulier pour donner un sens à l'autisme : l'enfant a un lien avec le divin et appartient à la fois au monde du visible et à celui des invisibles.

De ce fait il a une place particulière dans la société et la famille. Cette théorie étiologique vise à rendre une pathologie acceptable.

Prudence vis-à-vis des tests standardisés

Les instruments d'évaluation classiques en psychologie de l'enfant (les tests d'intelligence, la figure de Rey explorant la psychomotricité, les tests évaluant un retard d'acquisition du langage…) comportent des biais en situation transculturelle. Ainsi, il faut en être conscient lors de leur passation et leur interprétation. En effet, la validité transculturelle de ces instruments standardisés est rarement attestée et souvent ceux-ci sont simplement traduits sans s'assurer de l'équivalence de la structure conceptuelle ou de la technique.[5]

** *Consultation transculturelle de l'hôpital Avicenne et de l'hôpital Cochin.*

Recours aux interprètes

En médecine de ville ou à l'hôpital, il nous semble primordial d'avoir recours à un interprète professionnel pour plusieurs raisons.

En premier lieu, pour s'assurer d'une compréhension mutuelle et améliorer l'élaboration du diagnostic. L'expression des émotions, essentielle en psychothérapie, est aussi plus aisée dans la langue maternelle.

Enfin, l'interprète est une tierce personne qui facilite les ponts entre la terre d'accueil et le pays d'origine et peut ainsi faire office de médiateur. Il permet de sortir d'une relation duelle (professionnel – patient) n'autorisant pas la négociation, dualité peu courante dans des cultures où l'on règle plutôt les problèmes en groupe.

Par ailleurs, nous évitons de demander aux enfants de traduire pour leurs géniteurs, ce qui ne fait que renforcer une position de parentification et limite l'expression libre des parents. ●

RÉFÉRENCES

1. Moro MR. Parents en exil. Psychopathologie et migrations. Paris; PUF: 1994.

2. Winnicott DW. Le monde à petite dose. In: L'enfant et sa famille (1957). Paris: Payot; 1975: 205-13.

3. Di C, Simon A, Moro MR. Une clinique des métissages pour les enfants de migrants. Soins pédiatrie/puériculture 2009;250:21-5.

4. Metraux JC. La médiation culturelle : favoriser le double deuil des soignants et des familles. European Network of the International Association of Adolescent Health 10th Annual Meeting. Paris: 2003.

5. Baubet T, Moro MR Psychopathologie transculturelle. Paris: Masson; 2013: 297 p.

Voir aussi l'entretien de Sié Dionou par Serge Cannasse. Écouter sans juger. Rev Prat Med Gen 2014;28:754-5.

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêts.

Boule translucide…



Élisabeth, 52 ans, consulte pour une tuméfaction récidivante située sur la face dorsale du doigt, juste en amont de l'ongle.

Les antiseptiques et antifongiques locaux qu'elle a appliqués n'ont eu aucun effet.

Diagnostic

Par **Léa Thoma, Gaëlle Tello**, CMA de Vincennes, antenne médicale de Maisons-Alfort, gendarmerie de Maisons-Alfort.
suliane1@hotmail.com

Kyste mucoïde

C'est une tumeur qui se forme autour de l'interphalangienne distale (le plus souvent au 3e doigt), provoquée dans 75 % des cas par une arthrose. Les femmes autour de 60 ans sont particulièrement touchées.

Bien que bénigne, elle peut, en cas de compression de la matrice unguéale, entraîner une déformation de l'ongle. Il y a un risque d'infection lors des ruptures.

Le diagnostic est clinique. Celui des formes sous-unguéales repose sur l'IRM. Une radiographie de la main est indiquée pour évaluer l'importance de l'arthrose.

Le traitement, chirurgical, est préconisé essentiellement dans les formes douloureuses ou les kystes volumineux associés à une déformation de l'ongle. Il doit être confié à un praticien expérimenté en raison du risque élevé de récidive (1 fois sur 5). Pour le minimiser, l'intervention, complexe, comprend l'exérèse du kyste et de sa communication avec l'articulation, ainsi que celle des ostéophytes éventuels. La peau qui recouvre le kyste est généralement remplacée par une greffe.●

POUR EN SAVOIR PLUS

– Scher RK, Ralph Daniel C. Onychologie. Diagnostic, traitement, chirurgie. Paris: Elsevier-Masson; 2007.
– Frances P. Une tuméfaction du doigt. Rev Prat Med Gen 2009;23:660.

… ou craie sous la peau ?





Louis, 84 ans, se plaint d'une asthénie importante et d'un prurit non soulagé par la prise d'anti-histaminiques. Nous remarquons des lésions crayeuses au niveau de ses doigts, dont certaines sont ulcérées.

Diagnostic

Par **Pierre Frances**,
médecin généraliste,
66650 Banyuls-sur-Mer.
frances.pierre@wanadoo.fr
Caroline Passeron,
interne en médecine générale,
34000 Montpellier.
Neil Metcalfe,
médecin généraliste,
programme Hippokrates,
York, Royaume-Uni.
Alex Audibert, externe,
34000 Montpellier.

Tophus goutteux

Les nodules blanchâtres évoquent une goutte chronique et ancienne (avec probablement une atteinte des articulations des doigts).
Le bilan biologique (hyperuricémie à 637 μmol/L [N < 420]) et le débit de filtration glomérulaire à 8 mL/min/ 1,73 m^2) témoignent d'une insuffisance rénale terminale. Ce patient est donc hospitalisé.

Le tophus goutteux est dû à l'accumulation dans le tissu interstitiel de cristaux d'urate de sodium qui prennent une coloration blanche lorsqu'ils envahissent le derme. Les facteurs de risque sont l'obésité et l'alimentation. La fréquence augmente avec l'ancienneté de la goutte et le degré d'hyper-uricémie. En cas d'ulcération (traumatisme), il s'écoule une bouillie uratique blanchâtre.

Les lésions siègent le plus souvent au niveau du pavillon de l'oreille (hélix et gouttière entre hélix et anthélix), du coude, du gros orteil, du talon, du dos des pieds, du tendon d'Achille, des doigts et des tendons du dos de la main. En parallèle, les dépôts d'urate peuvent s'accumuler dans le parenchyme rénal, contribuant à long terme au développement d'une insuffisance rénale.●

POUR EN SAVOIR PLUS

– Amouzougan A. Goutte : prévenir les récidives. Rev Prat Med Gen 2011;25:669-70.

Revue des blogs



Haro sur l'Internet !

Pour l'information du public, les réseaux sociaux restent en retrait par rapport aux médias traditionnels. À tort, comme l'a montré récemment l'épisode sur la généralisation du tiers payant où seuls les billets de blog et les tweets ont su donner les vraies raisons des revendications des médecins. À tort probablement dans l'attentat dirigé contre *Charlie Hebdo* car les politologues, sociologues, lexicologues, psychologues, dessinologues, editorialistologues, buzzologues, expertologues[1] convoqués par les radios et les télévisions ont donné leur avis, chacun selon sa casquette. Qu'en ont retenu les auditeurs et les téléspectateurs ? En revanche, le réseau social de chaque internaute l'a informé selon ses affinités (ses choix de followings et de flux RSS), et donc de façon plus adéquate.



DR

L'opposition entre médias traditionnels et Internet se retrouve dans la façon de traiter l'option « *Patriot Act* »[2] avancée par certains hommes politiques, ceux qui estiment que l'Internet est la cause de tous les maux. Ainsi, la presse a accordé une large diffusion à cette option agrémentée de l'expression « à la française » alors que les blogueurs ont opposé un front commun à cette solution. En soutien de cette opposition, ils n'ont pas manqué de reprendre la phrase de Benjamin Franklin citée par Edgar Morin dans un tweet du 12 janvier : « *un peuple qui a sacrifié un peu de liberté pour un peu de sécurité ne les mérite l'une et l'autre et finit par perdre les deux* ».

1. Le grand Charlievari par Olivier Ertzscheid : billet publié le 13 janvier dans le blog Affordance.

2. Patriot Act est une loi nord-américaine de 2001 qui autorise les services de sécurité à accéder aux données informatiques détenues par les particuliers et les entreprises, sans autorisation préalable et sans en informer les utilisateurs (Wikipédia).

DÉFINITIVEMENT CHARLIE !

La grève des médecins et l'attaque terroriste contre *Charlie Hebdo* ont suscité la même réactivité de la part des médecins blogueurs. Autant de billets entre Noël et le jour de l'an pour évoquer la rébellion des praticiens qu'entre le 7 et le 12 janvier 2015 pour commenter la tuerie au siège du journal satirique. Retour sur ces 2 périodes.

Grogne généralisée ?

Vis-à-vis de la loi de santé, c'est Jaddo qui a le mieux résumé l'attitude de ses confrères blogueurs : pas grévistes mais farouchement opposés au tiers payant généralisé. Il en a été largement question dans le numéro 933 de *La Revue du Praticien-Médecine Générale.*

Depuis, seuls Borée (Poing d'étape, le 30 décembre) et Pascal Devailly (Loi de santé : Marisol Touraine ou la faisabilité politique de l'ajustement, le 1er janvier) sont venus ajouter leur grain de sel au débat. De son côté, Jean-Yves Nau a poursuivi son feuilleton journalistique sur la grève des médecins avec 7 billets au compteur entre le 28 décembre et le 5 janvier. L'actualité professionnelle a ensuite été rattrapée par celle de l'attentat et on n'a plus entendu parler des revendications des médecins pendant plusieurs jours.

Tous Charlie

Jean-Yves Nau est le premier à réagir le jour de l'attentat contre les journalistes de *Charlie Hebdo*. Il est suivi de près par Le bruit des sabots dont le titre du billet (Je suis Charlie) reprend le futur signe de ralliement en hommage aux victimes de l'attentat.

Le lendemain (8 janvier) Baptiste Beaulieu (Alors voilà) en rajoute une couche avec le même titre. Fait remarquable, il est le seul à déclencher un raz de marée de commentaires (133 le 12 janvier). Ce n'est pas tant lié à la teneur de son billet qu'à l'aura dont il bénéficie auprès des médecins de sa génération.

Le Dr Agibus est « lui aussi Charlie », agrémentant son post de dessins des 5 caricaturistes. Catherine Bohec (blog cancerbretagne.net) est Charlie « définitivement » et Sylvain Fèvre (ASK) titre son billet « La cartouche et la plume ».

Mais, comme d'habitude, docadrenaline remporte la palme de la pertinence en condamnant *« les commentaires affligeants de bêtise crasse, les détournements débordants d'ignominie, les tentatives de récupération puantes »,* mais en saluant la mobilisation citoyenne (126 villes dans le monde).

Double échec ?

Les médias traditionnels n'ont pas su expliquer au public les revendications des médecins, notamment celles des généralistes concernant la généralisation du tiers payant. Plusieurs blogs (ceux d'Armance, de docmam et de Jaddo) l'ont souligné. Finalement ce sont les billets et les tweets des médecins qui ont fait le travail de communication.

Dans l'attentat contre *Charlie Hebdo*, il semble bien que, là encore, les médias traditionnels aient été dépassés, laissant les chaînes d'information continue (pour l'image) et Twitter (pour l'expression citoyenne) occuper le terrain. ●

Philippe Eveillard



Par le **bureau de l'ISNAR-IMG**,
publication@isnar-img.com
www.isnar-img.com

Tous au congrès !

Les 30 et 31 janvier à Toulouse, au sein du 16e Congrès national des internes de médecine générale intitulé « De la formation à l'installation, décollage immédiat » se tiendront 4 ateliers et 2 tables rondes.

Interne, un patient (pas) comme les autres

Le médecin peut-il être un malade comme les autres ? L'exposition quotidienne à la maladie et la connaissance de son évolution naturelle placent l'interne dans une position singulière par rapport aux autres patients et peut en modifier sa représentation. Au cours de cette table ronde d'ouverture, nous aborderons la situation particulière de l'autoprescription chez les médecins, et nous réfléchirons ensemble à la place des professionnels de santé dans la prise en charge de leurs confrères médecins.

L'installation : avec ou sans hésitation

C'est un enjeu majeur de santé publique ; aujourd'hui, les jeunes médecins ne s'installent pas immédiatement après la fin de leurs études et beaucoup choisissent le statut de remplaçant, retardant le moment où ils poseront leur plaque. Au travers de cet atelier, nous tenterons de comprendre ce qui motive ce délai et nous réfléchirons ensemble à des pistes pour tâcher de le réduire.

La thèse, un essai à transformer

La thèse d'exercice certifie l'aboutissement de nos années d'études. En tant que rituel de passage, elle marque symboliquement une rupture dans notre parcours facultaire. Elle nous prépare à endosser le statut de docteur en médecine et à abandonner celui d'étudiant. Après l'obtention du diplôme de docteur en médecine, pourquoi ne pas devenir directeur de thèse ? Valoriser son travail de thèse reste un moyen de lui trouver un sens et une utilité et peut constituer un mode d'entrée dans la filière universitaire de médecine générale.

Errare humanum est

L'erreur médicale est un sujet délicat et souvent tabou car touchant à notre intimité professionnelle. Elle est parfois minimisée, voire masquée. C'est, par définition, un dysfonctionnement censé être évitable. Aujourd'hui, les modèles de la maladie et de la médecine évoluent. L'apparition du patient en tant qu'acteur de son parcours de soins en est la preuve. Et pourtant certains mythes demeurent : le médecin doit être excellent et ne pas flancher. Nous élargirons cette réflexion sur l'erreur à d'autres domaines comme celui de la gestion des risques dans la sécurité aérienne.

Je doute donc je prescris ?

Le doute est omniprésent dans notre exercice. Quel diagnostic devant des symptômes frustes ? Le traitement que j'instaure est-il réellement adapté ? Comment cette pathologie peut-elle évoluer ? Nous tenterons de cerner comment ces questions influencent la prescription médicale. Nous chercherons également des alternatives à la prescription et tenterons de savoir dans quelle mesure ces options permettraient d'améliorer la qualité de nos soins. Cet atelier vise ainsi à nous faire réfléchir sur notre pratique et nos capacités à fonctionner avec l'incertitude en médecine générale.

Travailler ensemble : quelles perspectives ?

La collaboration entre professionnels de santé au service des patients est un vaste sujet d'actualité. Très développée en particulier dans le monde anglo-saxon, l'interprofessionnalité a longtemps été pratiquée au sein de réseaux informels. Répond-elle de façon adaptée aux besoins de santé de la population ? Cette table ronde de clôture est l'occasion d'en débattre. À l'aide de cas concrets, nous évaluerons l'intérêt des projets tendant à favoriser les pratiques collaboratives sur le terrain. Enfin, notre statut d'interne de médecine générale nous amène à nous interroger sur la place de la coopération interprofessionnelle dans notre formation. ●

Inscriptions : http://congres.isnar-img.com

16e édition
TOULOUSE TO WIN
De la formation à l'installation Décollage immédiat
30-31 JANV 2015
CONGRÈS NATIONAL DES INTERNES DE MÉDECINE GÉNÉRALE
TOULOUSE > Centre de congrès Pierre Baudis